

耐药结核病化学治疗指南(2009)

中国防痨协会

[编者按] 耐药结核病,尤其耐多药结核病,是当今结核病防治工作中遇到的重大挑战。为了使耐药结核的化学治疗工作规范化,中国防痨协会于 2002 年编写发行了《耐多药结核病化学治疗的意见(试行)》。随着对耐药结核病认识的不断深入和耐药结核病化学治疗工作的进展,需要对其内容进行修改、扩展和完善。为此,中国防痨协会邀请肖和平、屠德华、朱莉贞、王黎霞、王文杰、端木宏瑾、成诗明、陈明亭、马珂、万利亚、周伯年、李仁忠和蒋建英等 13 位专家编写了《耐药结核病化学治疗指南(2009)》,为耐药结核病的治疗提供指导。希望防痨界各位同仁在实践中不断总结经验,使其更为完善。

1 耐药相关定义

判断结核病患者是否耐药,需要通过实验室药物敏感试验证实。耐药结核病是指结核病患者感染的结核分枝杆菌被体外试验证实对 1 种或多种抗结核药物耐药的现象。耐药结核病一般分为 4 类。

1.1 单耐药(monoresistance) 结核病患者感染的结核分枝杆菌经体外证实对 1 种抗结核药物耐药。

1.2 多耐药(polyresistance) 结核病患者感染的结核分枝杆菌经体外证实对 1 种以上的抗结核药物耐药,但不包括同时耐异烟肼、利福平。

1.3 耐多药(multidrug resistance, MDR) 结核病患者感染的结核分枝杆菌经体外证实至少同时对异烟肼、利福平耐药。

1.4 广泛耐药(extensively drug resistance, XDR)

结核病患者感染的结核分枝杆菌体外被证实至少同时对异烟肼、利福平耐药外,还对任何氟喹诺酮类药物产生耐药,以及 3 种二线抗结核注射药物(卷

曲霉素、卡那霉素和阿米卡星)中的至少 1 种耐药。

2 抗结核药物

2.1 抗结核药物的分组 根据药物的杀菌活性、临床疗效和安全性,我们将抗结核药物分为一线和二线抗结核药物。在耐药结核病的化学治疗中,世界卫生组织(WHO)在原有传统分类的基础上将抗结核药物分为 5 组,这种分组法对耐药结核病化学治疗方案的设计十分有用。在 WHO 分组的基础上结合我国情况进行了个别调整,第 1 组增加了利福喷丁和第 4 组对氨基水杨酸异烟肼,氨硫脲被明确归纳在第 4 组,同时第 5 组中删除了高剂量异烟肼(表 1)。

2.2 一线口服抗结核药物 耐药结核病往往对其中 1 种或多种药物耐药。基于一线抗结核药物在疗效和安全性方面的优势,我们仍然可以根据患者的既往用药史、药敏试验结果、药物的交叉耐药性和耐药稳定性从中选择用药。

表 1 抗结核药物的分组

组别	药物分类	药名(缩写)
1	一线口服药	异烟肼(H)、利福平(R)、乙胺丁醇(E)、吡嗪酰胺(Z)、利福喷丁(Rft)、利福布汀(Rfb)
2	注射用药	链霉素(S)、卡那霉素(Km)、阿米卡星(Am)、卷曲霉素(Cm)
3	氟喹诺酮类药	氧氟沙星(Ofx)、左氧氟沙星(Lfx)、莫西沙星(Mfx)
4	二线口服抑菌药	乙硫异烟胺(Eto)、丙硫异烟胺(Pto)、环丝氨酸(Cs)、特立齐酮(Trd)、对氨基水杨酸(PAS)、对氨基水杨酸异烟肼(Pa)、氨硫脲(Thz)
5	MDR-TB 治疗中疗效尚不确切的药	氟法齐明(Fz)、利奈唑胺(Lzd)、阿莫西林克拉维酸钾(Amx Clv)、克拉霉素(Clr)、亚胺培南(Ipm)

2.2.1 异烟肼(Isoniazid)

2.2.1.1 分子式及相对分子质量 $C_6H_7N_3O$, 137.14。

2.2.1.2 作用机制 其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。

2.2.1.3 特点 异烟肼是目前使用的常用抗结核药物,对结核分枝杆菌有高度选择性抗菌活性。异烟肼对生长旺盛的结核分枝杆菌呈杀菌作用,对静止期结核分枝杆菌仅有抑菌作用。异烟肼易渗入吞噬细胞,对细胞内外的结核分枝杆菌均有杀菌作用,故称之为全效杀菌药。

异烟肼耐药性最不稳定,即便在耐药情况下仍具有一定的抗结核作用,并可延缓或防止结核分枝杆菌对其他抗结核药产生耐药性,在低浓度耐药情况下,采用高剂量异烟肼(16~20 mg/(kg·d))治疗耐多药结核病有可能取得好的疗效,但不能作为核心药物使用。

2.2.1.4 用法及用量 一般采用口服法;口服用药困难者,可用注射剂肌内注射或静脉滴注。(1)每日用药:成人每日 300 mg(5~8 mg/kg),儿童每日不超过 300 mg(10~15 mg/kg);(2)隔日用药:成人每次 600 mg;(3)有关资料说明:异烟肼的疗效与血中高峰浓度有关,而与持续的浓度关系较小,故多采用每日 1 次的顿服;异烟肼还具有延续性抗菌作用,故又可用于间歇疗法。

2.2.1.5 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)异烟肼对肝的损害。一般认为与药品过敏或药品中毒有关。单用异烟肼预防性治疗的患者,约 10%~20%出现一过性转氨酶升高,大多无自觉症状。严重肝损害者少见。大多数肝炎病例于用药 2 个月内出现。肝损害随着年龄增长而增加,20 岁以下者少见。异烟肼与利福平并用时肝毒性增加。(3)异烟肼的其他不良反应:过敏反应;内分泌障碍,如性欲减退、痛经、男子乳房发育、甲状腺功能障碍等;血液系统可有粒细胞减少、嗜酸细胞增多、高铁血红蛋白血症;老年患者可偶见排尿困难、便秘。

2.2.1.6 注意事项 (1)服用异烟肼大剂量者、老年人、慢性肝病患者等易患神经炎,可加用维生素 B_6 预防,但应分开服用。鉴于维生素 B_6 在试管内能降低异烟肼的抗菌作用,故常规剂量应用时无需加服维生素 B_6 。(2)异烟肼可加强香豆素类抗凝血药、某些抗癫痫药、降压药、抗胆碱药、三环抗抑郁药等的作用,合用时需注意;抗酸药尤其是氢氧化铝可

抑制异烟肼的吸收,不宜同服。(3)肝功能异常、有精神病和癫痫病史及孕妇等慎用。

2.2.2 吡嗪酰胺(Pyrazinamide)

2.2.2.1 分子式及相对分子质量 $C_5H_5N_3O$, 123.12。

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

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

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

结核分枝杆菌容易对吡嗪酰胺迅速产生耐药性,单用约 6 周即可产生耐药,与其他抗结核药并用可延缓耐药性的产生。吡嗪酰胺与其他抗结核药无交叉耐药。

2.2.2.4 用法及用量 (1)每日用药:成人每日 1.5 g(20~30 mg/kg),儿童 30~40 mg/kg。(2)隔日用药:成人体质量 <50 kg, 1.5 g, 体质量 ≥50 kg, 2.0 g。

2.2.2.5 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、血浆蛋白减少等。肝损害与剂量和疗程有关,常规用量下较少发生肝损害,老年人、酗酒和营养不良者肝损害的发生率增加。(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,可有食欲不振、恶心、呕吐。过敏反应,偶见发热及皮疹,重者可出现黄疸。个别患者可发生光敏反应,皮肤暴露部位呈红棕色。

2.2.2.6 注意事项 (1) 糖尿病、痛风、严重肝功能减退及孕妇慎用;对吡嗪酰胺过敏者禁用。(2) 吡嗪酰胺毒性较强,除非必须,通常儿童不宜应用。

2.2.3 乙胺丁醇(Ethambutol)

2.2.3.1 分子式及相对分子质量 $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$, 277.23。

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

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

乙胺丁醇在试管内耐药性出现较慢,临床应用 3~4 个月可出现耐药。迄今未发现乙胺丁醇与其他抗结核药物有交叉耐药性。

2.2.3.4 用法及用量 (1) 每日用药:成人每日 0.75~1.0 g (15~20 mg/kg),儿童每日 15 mg/kg,可与异烟肼、利福平同时顿服。(2) 隔日用药:成人质量 < 50 kg, 1.0 g, 质量 ≥ 50 kg, 1.25 g。

2.2.3.5 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、羞明等。严重者可出现视力减退、视野缺损、辨色力减弱,也有引起失明,视神经毒性与剂量呈正相关。(2) 一般口服常用量(每日 15 mg/kg)的不良反应较少且轻微,除视神经损害外的其他不良反应有过敏、瘙痒、皮疹、头痛、眩晕、关节痛、胃肠反应、全身不适、精神反应、肝功异常和粒细胞减少等。

2.2.3.6 注意事项 (1) 乙胺丁醇不宜用于小儿,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) 治疗期间,应注意检查,视野、视力、红绿鉴别力等。

2.2.4 利福平(Rifampicin)

2.2.4.1 分子式及相对分子质量 $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, 822.95。

2.2.4.2 作用机制 利福平与依赖于 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。

2.2.4.3 特点 利福平为脂溶性,故易进入细胞内

杀灭其中的敏感细菌,对革兰阳性、阴性菌和结核分枝杆菌等均有抗菌活性。利福平单独用于治疗结核病时可能迅速产生细菌耐药性,故必须与其他抗结核药合用。

2.2.4.4 用法及用量 (1) 每日用药:成人每日 8~10 mg/kg。质量 ≤ 50 kg, 450 mg/d; 质量 ≥ 50 kg, 600 mg/d。儿童每日 10~20 mg/kg。空腹顿服。(2) 隔日用药:成人每日 600 mg。

2.2.4.5 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、营养不良者和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) 消化道不良反应常见上腹不适、厌食、恶心、呕吐、腹痛、腹泻或便秘等,轻者不影响继续用药。(3) 精神系统障碍可出现头痛、嗜睡、眩晕、疲乏、肢体麻木、视力障碍和共济失调等症状。(4) 过敏反应,如药热、皮疹、荨麻疹、嗜酸粒细胞增多、白细胞及血小板减少、凝血酶原减少、溶血、发绀、急性肾功能衰竭等。

2.2.4.6 注意事项 (1) 孕妇、酒精中毒和肝功能损害者慎用。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。

2.2.5 利福喷丁(Rifapentine)

2.2.5.1 分子式及相对分子质量 $C_{47}H_{64}N_4O_{12}$, 877.03。

2.2.5.2 作用机理 利福喷丁作用机制同利福平。

2.2.5.3 特点 (1) 利福喷丁体内抗菌活性强于利福平,而且有长效作用,更适合在医务人员直接观察下的间歇短程化疗。体内抗结核实验表明,给小鼠一次灌胃利福喷丁 10 mg/kg,其体内抗结核活性可达 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。单独使用多产生耐药性。(2) 利福喷丁与利福平呈交叉耐药。

2.2.5.4 用法及用量 600 mg 或 450 mg 每周 1~2 次。顿服。儿童口服量酌减。

2.2.5.5 不良反应 不良反应同利福平,但较轻微。

2.2.5.6 注意事项 同利福平

2.2.6 利福布汀(Rifabutin)

2.2.6.1 分子式及相对分子质量 $C_{46}H_{62}N_4O_{11}$, 847.00。

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

2.2.6.3 特点 利福布汀是由利福霉素衍生而来

的半合成的抗生素,具有高亲脂性,因此分布广泛,在组织细胞内易吸收。

2.2.6.4 用法及用量 推荐剂量为 300 mg,1 次/d。

2.2.6.5 不良反应 (1) 皮疹、胃肠道反应、中性粒细胞减少,偶尔出现血小板机能不全。(2) 发生率小于 1% 的不良反应包括流感样综合征、肝炎、溶血、关节痛、骨髓炎、呼吸困难。(3) 尚不能完全确立的不良反应包括惊厥、麻木、失语、非特异性 T 波改变。

2.2.6.6 注意事项 (1) HIV/AIDS 合并活动性结核患者在没有其他抗结核药物联合治疗的情况下,利福布汀不能用于预防 MAC(鸟胞分枝杆菌复合群),易导致结核分枝杆菌对利福布汀和利福平产生耐药。(2) 因在动物实验中利福布汀对胎儿骨骼生长有影响,故妊娠妇女只有在利大于弊是方可使用。(3) 老年人、合并严重肾功能损害者用药时,注意调整剂量。

利福平、利福喷丁和利福布汀这 3 种药物具有高度的交叉耐药性,但有研究表明利福喷丁和利福布汀对利福平低耐菌株仍保留一定的杀菌活性,尤以利福布汀的效果更为显著。基于抗结核药物和抗病毒药物间的相互影响,在耐药结核病合并艾滋病的情况下,宜选用利福布汀。利福平耐药后的稳定性较强,不宜考虑再用。

2.3 注射用抗结核药物

2.3.1 链霉素(Streptomycin)

2.3.1.1 分子式及相对分子质量 $(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2 \cdot 3H_2SO_4$, 1457.40。

2.3.1.2 作用机制 链霉素主要作用于结核分枝杆菌的核糖体,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。

2.3.1.3 特点 链霉素属氨基糖苷类抗生素,为半效杀菌药,对多种革兰阴性杆菌及葡萄球菌的某些菌株有效,对结核分枝杆菌的作用最为突出,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。

单用链霉素可迅速发生耐药,耐药菌的毒力不减,耐药稳定性强,而且可产生链霉素依赖菌。故耐药后一般不考虑再用。

2.3.1.4 用法及用量 一般采用肌肉注射。(1) 每日用药:成人每日 0.75 g,儿童每日 20~30 mg/kg,肌肉注射,最大剂量每日不超过 0.75 g。(2) 隔日治疗:成人每日 0.75~1.0 g,肌肉注射。

2.3.1.5 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) 对第八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。严重者则必须停药。(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、面色先苍白后青紫、昏迷、抽搐、口吐白沫、大小便失禁等,严重者可致死。过敏性休克比青霉素发生率低,一旦发生则死亡率高。

2.3.1.6 注意事项 (1) 链霉素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,可采用间歇应用,1 周 2~3 次。(3) 链霉素与其他氨基糖苷类同用或先后连续局部或全身应用,可增加耳毒性、肾毒性以及神经肌肉阻滞作用的可能性。

2.3.2 卡那霉素(Kanamycin)

2.3.2.1 分子式及相对分子质量 $C_{18}H_{36}N_4O_{11} \cdot nH_2SO_4$, 484.50。

2.3.2.2 作用机制 卡那霉素通过干扰蛋白质的合成阻止细菌生长。

2.3.2.3 特点 卡那霉素对结核分枝杆菌有杀菌作用,且对耐链霉素的结核分枝杆菌仍然敏感,主要用于对卡那霉素仍敏感的复治、耐药病例的治疗。用于抗结核治疗时,需与其他抗结核药配伍。

2.3.2.4 用法及用量 (1) 成人常规用量 0.75 g,肌肉注射,1 次/d,每日剂量不能超过 15 mg/kg。(2) 老年患者用量酌减,0.5 g,1 次/d,或 0.75 g,肌肉注射,隔日 1 次。(3) 儿童每日用量 7 mg/kg。需深部肌肉注射。

2.3.2.5 不良反应 (1) 听力减退、耳鸣或耳部饱满感等耳毒性,血尿、排尿次数减少或尿量减少、食欲减退和极度口渴等肾毒性,及步履不稳、眩晕(耳毒性:影响前庭)、恶心或呕吐(耳毒性:影响前庭,肾毒性)发生率较高。(2) 呼吸困难、嗜睡或软弱发生率较少。

2.3.2.6 注意事项 (1) 不可用于听神经障碍及肾功能不良者。禁止与强利尿剂并用,禁止做胸腔、腹腔注射,避免呼吸抑制。(2) 禁用于氨基糖苷类药过

敏者。(3) 由于与链霉素等氨基糖苷类药有单向交叉耐药,故需注意临床用药顺序。链霉素耐药时再考虑采用卡那霉素。(4) 使用卡那霉素需注意定期做尿常规和肾功能检测。(5) 停药后发生听力减退、耳鸣或耳部饱满感,提示可能为耳毒性,必须引起注意。

2.3.3 阿米卡星(Amikacin)

2.3.3.1 分子式及相对分子质量 $C_{22}H_{43}N_5O_{13} \cdot nH_2SO_4$, 762.15 ($n=18$); 781.76 ($n=2$)。

2.3.3.2 作用机制 阿米卡星通过干扰蛋白质的合成阻止细菌生长。

2.3.3.3 特点 阿米卡星为氨基糖苷类广谱抗生素,具有较强的抗结核作用,治疗各类型结核病,主要用于链霉素耐药者。

阿米卡星和卡那霉素的作用相似,两者具有完全交叉耐药性,但前者对结核分枝杆菌的杀菌活性更高,而不良反应低于后者。因此,在耐链霉素者中提倡选用阿米卡星,而非卡那霉素。

2.3.3.4 用法及用量 (1) 常规用量 400 mg, 肌肉注射或 400 mg 溶于生理盐水 100 ml, 静脉滴注。1 次/d, 老年人酌减。(2) 儿童每日用量: 4~8 mg/kg。需深部肌肉注射, 或静脉滴注。

2.3.3.5 不良反应 同链霉素。

2.3.3.6 注意事项 (1) 因与卡那霉素有交叉耐药,故不可用于卡那霉素耐药病例。(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) 阿米卡星禁止静脉推注。(5) 注意定期复查肾功能。(6) 阿米卡星干扰正常菌群,长期应用可导致非敏感菌过度生长。

2.3.4 卷曲霉素(Capreomycin)

2.3.4.1 分子式及相对分子质量 $C_{25}H_{46}N_{14}O_{11}S$, 750.78。

2.3.4.2 作用机制 卷曲霉素对结核分枝杆菌具有杀菌作用,机制尚不明确。

2.3.4.3 特点 属多肽类药物,对结核分枝杆菌具有杀菌作用,适用于复治、耐药结核病治疗。对耐链霉素、卡那霉素或阿米卡星的结核分枝杆菌仍然敏感或部分敏感,是治疗耐多药结核病的重要药物之一。与卡那霉素有单向交叉耐药。

2.3.4.4 用法及用量 每日用量 750~1 000 mg, 肌肉注射。需深部肌肉注射,有条件的患者可予以静脉滴注。

2.3.4.5 不良反应 (1) 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发生率相对较

多。(2) 过敏反应、耳毒性、肾毒性、神经肌肉阻滞等发生率较少。

2.3.4.6 注意事项 (1) 用药期间应进行电解质、肾功能和尿常规检查;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) 卷曲霉素与阿片类镇痛药并用,有抑制呼吸的作用。(5) 与抗真菌药、万古霉素、杆菌肽和抗癌药并用,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、重症肌无力和帕金森综合征患者。禁用于妊娠和哺乳期妇女及对卷曲霉素过敏者。

2.4 氟喹诺酮类药物

2.4.1 种类 目前常用的氟喹诺酮类药物药品包括氧氟沙星(ofloxacin, Ofx), 左氧氟沙星(levofloxacin, Lfx), 莫西沙星(moxifloxacin, Mfx), 加替沙星(gatifloxacin, Gfx)。

2.4.2 作用机制 氟喹诺酮类药品对结核分枝杆菌具有不同程度的杀菌活性,主要通过作用于结核分枝杆菌脱氧核糖核酸(DNA)旋转酶(拓扑异构酶),阻止 DNA 的复制、转录而杀菌。

2.4.3 特点 本类药物适用于各类型复治、耐药结核病的治疗。对结核分枝杆菌的最低抑菌浓度,加替沙星和莫西沙星(MIC_{90} 0.25 $\mu\text{g/ml}$) 优于左氧氟沙星(MIC 0.5 $\mu\text{g/ml}$)、氧氟沙星(MIC 1.0 $\mu\text{g/ml}$) 和环丙沙星(MIC 1.0 $\mu\text{g/ml}$),其抗菌活性是左氧氟沙星的 2 倍,氧氟沙星的 4 倍。当 2 倍于最低抑菌浓度时即为最低杀菌浓度(MBC),在巨噬细胞中司帕沙星和莫西沙星(MBC 0.5 $\mu\text{g/ml}$),明显强于左氧氟沙星(MBC 2 $\mu\text{g/ml}$) 和氧氟沙星(MBC 4 $\mu\text{g/ml}$)。氟喹诺酮类药品(FQ)与现有其他抗结核药无交叉耐药性。

2.4.4 用法及用量 口服或静脉注射。(1) 氧氟沙星每日 600~800 mg, 左氧氟沙星每日 400~600 mg, 加替沙星每日 400 mg, 莫西沙星每日 400 mg, 1 次或分次口服,因该类药物属于浓度依赖型,以 1 次顿服为佳。(2) 静脉滴注剂量,同口服量。

2.4.5 不良反应 (1) 胃肠道反应:恶心、呕吐、不适、疼痛等。(2) 中枢神经系统反应:头痛、头晕和睡眠不良等,并可致精神症状。(3) 其他:光敏反应、关节(肌腱)损害、结晶尿、肝损害、心脏毒性和干扰糖代谢等。

2.4.6 注意事项

2.4.6.1 需与其他抗结核药联合应用,并可产生相加效应。

- 2.4.6.2 18 岁以下青少年和儿童慎用。
- 2.4.6.3 有精神病史、癫痫病史者以及孕妇慎用或禁用。
- 2.4.6.4 应用氟喹诺酮类药物时,注意不与含铝、镁、铁、锌、钙制剂同服,防止干扰喹诺酮吸收。
- 2.4.6.5 与其他抗结核药品联合应用时,需注意中枢神经系统、造血系统、肌肉骨骼和肝肾功能的损害,以及出现过敏反应和光敏反应。
- 2.4.6.6 用药后避免日光照射。可涂抹防晒霜预防光敏毒性。
- 2.4.6.7 禁用于对任何喹诺酮药品过敏者。喹诺酮可引起过敏性休克、喉头水肿等严重过敏反应。
- 2.4.6.8 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需暂停授乳。
- 2.4.6.9 应用氟喹诺酮类药物主要是加替沙星可引起血糖波动,需注意调节降糖药用量。
- 2.4.6.10 碱性药(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物的吸收,避免长期并用。
- 2.4.6.11 禁止非甾体消炎镇痛药(阿司匹林、丁苯羟酸、双氯芬酸)与喹诺酮并用,防止加剧中枢神经系统毒性反应和诱发癫痫发作。
- 2.4.6.12 同时应用茶碱和咖啡因等药时,喹诺酮干扰细胞色素 P450 系统而减少茶碱在体内的消除,故需注意调整剂量或进行血药浓度监测,预防茶碱中毒。

国内外多项研究已经肯定了氟喹诺酮类药物的抗结核作用,而且在巨噬细胞中与吡嗪酰胺有协同作用。在耐药结核病的化疗中,其抗结核作用强弱依次为:莫西沙星 > 左氧氟沙星 > 氧氟沙星。加替沙星可获得与莫西沙星相似的效果,但由于加替沙星对糖代谢影响较大,已将其从常规抗结核药物除去。考虑到这类药物间的交叉耐药性,只要条件许可,仍推荐使用高一级的氟喹诺酮类药物,以确保其发挥最佳效果并使耐本类药物的几率降至最低。

近年来由于氟喹诺酮类药物的滥用,结核分枝杆菌对氟喹诺酮类药物的耐药发生频率越来越高,明显影响了氟喹诺酮类药物的治疗效果,应引起重视。近期的国内外研究结果提示高代氟喹诺酮类药物对低代氟喹诺酮类药物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中的核心药物。

2.5 二线抗结核药物

2.5.1 乙硫异烟胺(Ethionamide)

2.5.1.1 分子式及相对分子质量 $C_8H_{10}N_2S$, 166.24。

2.5.1.2 作用机制 乙硫异烟胺为异烟酸的衍生物,其作用机制尚不清楚,但可能抑制肽类的合成。

2.5.1.3 特点 乙硫异烟胺对结核分枝杆菌有抑菌作用,抗菌活性仅为异烟肼的 1/10。对渗出性及干酪病变疗效较好。常与其他抗结核药联合应用以增强疗效和避免病菌产生耐药性。

2.5.1.4 用法及用量 1 日量 0.5~0.8 g,1 次服用或分次服(以顿服效果为好),可从小剂量(0.3 g/d)开始。

2.5.1.5 不良反应 (1)服药后有恶心、呕吐、腹痛、腹泻、厌食和胃部不适等症状,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。如合用碳酸氢钠或服肠溶片,可减轻反应。在发生呕吐时,可同时使用止吐药物。(2)少数患者有糙皮病症状、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、皮疹和痤疮等。

2.5.1.6 注意事项 (1)20%~30% 患者可对肝功能有影响,引起氨基转移酶升高,并可发生黄疸,故每月应测肝功能 1 次。(2)孕妇和 12 岁以下儿童禁用。(3)大剂量可引起体位性低血压。

2.5.2 丙硫异烟胺(Protionamid)

2.5.2.1 分子式及相对分子质量 $C_9H_{12}N_2S$, 180.28。

2.5.2.2 作用机制 丙硫异烟胺主要通过阻碍结核分枝杆菌细胞壁的合成而抑菌。

2.5.2.3 特点 丙硫异烟胺是异烟酸的衍生物,对结核分枝杆菌有抑菌作用,对结核分枝杆菌的最低抑菌浓度(MIC)为 0.6 μ 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。

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

2.5.2.4 用法及用量 不适宜间歇用药。(1)成人每日用量 600 mg,可从小剂量(200 mg/d)开始。(2)儿童每日用量:10~20 mg/kg,分 3 次口服。

2.5.2.5 不良反应 (1)精神忧郁(中枢神经系统毒性)发生率较高。(2)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)发生率较少。(3)视力模糊或视力减退、合并或不合并眼痛(视神经炎)、月经失调或怕冷、性欲减退(男子)、皮肤干而粗糙、甲状腺功能减退、关节疼

痛、僵直肿胀发生率极少。(4)如持续发生以下情况应予注意: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)、嗜睡和软弱(中枢神经系统毒性)。

2.5.2.6 注意事项 (1)慢性肝病患者、精神病患者和孕妇禁用。(2)因胃肠反应不能接受者,可酌情减量,或从小剂量开始,逐步递增量。同时采用抗酸药、解痉药等可减轻胃肠反应。(3)丙硫异烟胺亦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。(4)需定期检查肝功能,营养不良者、糖尿病患者和酗酒者需适当缩短检查周期。(5)长期服药者不宜长时间在阳光下曝晒,避免发生光敏反应。

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

需要注意的是,丙硫异烟胺(或乙硫异烟胺)与异烟肼有部分的交叉耐药性,但有人将其与高剂量异烟肼联合使用治疗耐多药结核病亦取得了良好的效果,且不良反应较轻。

丙硫异烟胺(或乙硫异烟胺)一旦耐药则不易恢复敏感性,停药后亦是如此。

丙硫异烟胺(或乙硫异烟胺)宜从小剂量(200 mg)开始使用,3~5 d 后逐渐加大至足量。

2.5.3 环丝氨酸(Cycloserine)

2.5.3.1 分子式及相对分子质量 C₃H₆N₂O₂, 105.09。

2.5.3.2 作用机制 环丝氨酸通过竞争性抑制 L-丙氨酸消旋酶和 D-丙氨酸-D-丙氨酸合成酶,抑制细菌细胞壁的合成。

2.5.3.3 特点 对结核分枝杆菌有抑制作用,对结核分枝杆菌的 MIC 为 5~20 μg/ml。主要用于复治、耐药、耐多药和广泛耐药结核病治疗。必须与其他抗结核药品联合应用,并可延缓其耐药性的产生。

2.5.3.4 用法及用量 成人和青少年常用剂量为:最初 2 周每 12 h 口服环丝氨酸 250 mg;然后根据必要性及接受性小心加量,最大加至每 6~8 h 口服 250 mg,并监测血药浓度。最大剂量为 1 g/d。

2.5.3.5 不良反应 (1)常见的不良反应为焦虑、精神症状、头晕、头痛、嗜睡、兴奋增高、烦躁不安、精神抑郁、肌肉抽搐或颤抖、神经质、多梦、情绪改变或

精神改变、语言障碍、自杀倾向(中枢神经系统毒性)。(2)少见的不良反应为皮疹(过敏);麻木、麻刺感、烧灼感或手足无力(周围神经病);癫痫发作。

2.5.3.6 注意事项 (1)伴有肾脏疾病的患者慎用,应用时必须减少剂量。(2)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。(3)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(嗜睡、眩晕、步态不稳)作用。(4)与苯妥英钠联合应用,使后者代谢减慢、毒性作用增强。

2.5.3.7 特立齐酮(苯环丝氨酸) 分子式为 C₁₄H₁₄N₄O₄,相对分子质量 302.29,含有 2 个分子的环丝氨酸,可替代环丝氨酸。两者药效相似,具完全性交叉耐药性。早在利福平问世以前,环丝氨酸就已经是复治化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,但环丝氨酸与特立齐酮耐药后的稳定性强,再次使用无效,停药后亦不易恢复敏感性。

2.5.4 对氨基水杨酸(Aminosalicylate)

2.5.4.1 分子式及相对分子质量 C₇H₆NNaO₃·2H₂O, 211.14。

2.5.4.2 作用机制 对氨基水杨酸的结构类似对氨基苯甲酸,通过对结核分枝杆菌叶酸合成的竞争性抑制作用而抑制结核分枝杆菌的生长繁殖。

2.5.4.3 特点 对氨基水杨酸对结核分枝杆菌有抑菌作用,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,与杀菌药联合有延缓耐药产生的作用,适用于复治、耐药结核病。

2.5.4.4 用法及用量 一般不适宜间歇用药。(1)成人每日用量,片剂 8 g,分 3 次服用。颗粒剂 8 g,分 2 次服用。粉针剂 4~8 g 用生理盐水或 5%葡萄糖液稀释成 3%~4%浓度,避光下滴注 2~3 h 完成,需新鲜配置并避光保存,药液变色后不能使用,以避免分解成间位氨基酸引起溶血。静脉滴注时应在避光下进行。(2)儿童每日用量:200~300 mg/kg 体质量,分 3 次口服。

2.5.4.5 不良反应 (1)胃肠道症状:食欲不振、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)肝脏损害:转氨酶升高、胆汁淤滞,出现黄疸等。(3)过敏反应:皮肤瘙痒、皮疹、剥脱性皮炎、药热及嗜酸粒细胞升高,应立即停药。(4)肾脏刺激症状:如结晶尿、蛋白尿、管型尿和血尿等。(5)罕见不良反应:长期

用药,偶可引起甲状腺肿大或黏液性水肿;大剂量能抑制凝血酶原的生成,使凝血时间延长。

2.5.4.6 注意事项 (1)需与异烟肼和链霉素等其他抗结核药品配伍应用。(2)使用对氨基水杨酸需定期进行肝、肾功能检查;对氨基水杨酸偶可引起低血钾、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)静脉滴注对氨基水杨酸,其药液需新鲜配置并避光保存,变色后不能使用。(4)对氨基水杨酸可干扰利福平的吸收,与之联用时 2 者给药时间宜相隔 6~8 h。本药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、苯妥英钠作用增强,并用时注意观察有否出血征象。(6)与阿司匹林并用,加重肠道刺激,严重时可产生溃疡。(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,并易引起肝功能损害。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,引起肾损害。(8)肝、肾功能减退者慎用。(9)发生过敏反应,应立即停药并进行抗过敏治疗。(10)使用口服制剂时建议和酸性饮料一起服用。

2.5.4.7 对氨基水杨酸的主要应用价值在于不仅自身能抑制结核分枝杆菌,还可以预防耐异烟肼菌群的产生,是异烟肼的有效联用药物。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。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。

对氨基水杨酸异烟肼是一种复合制剂,化学名为 4-吡啶甲酰肼-4-氨基水杨酸盐,是由异烟肼和对氨基水杨酸组成的分子化合物,对部分耐异烟肼或耐对氨基水杨酸菌株仍敏感。对氨基水杨酸异烟肼多用于难以组成有效方案时。

2.5.5 氨硫脲 (Thioacetazone)

2.5.5.1 分子式及相对分子质量 $C_{10}H_{12}N_4OS$, 236.29。

2.5.5.2 作用机制 氨硫脲对结核分枝杆菌具有抑菌作用,可能与本药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。

2.5.5.3 特点 氨硫脲为抗结核病药,对结核分枝杆菌的最低抑菌浓度为 1 mg/L,抗菌作用逊于对氨基水杨酸。单用本药 4~6 个月约有 30% 的结核分枝杆菌菌株可对氨硫脲产生耐药。

氨硫脲耐药稳定性好,发生耐药后少见有复敏现象,不能再次使用。氨硫脲的抗结核活性相对较弱,而且与硫胺类(乙硫异烟胺/丙硫异烟胺)有交叉

耐药性。如对乙硫异烟胺/丙硫异烟胺耐药,不应再使用氨硫脲。

与其他抗结核药合用于淋巴结结核、黏膜结核(如喉结核、肠结核)及继发性肺结核。氨硫脲无延缓生长期,故不能作间歇疗法。

2.5.5.4 用法及用量 口服。(1)成人 1 日最初 25~50 mg,以后渐增至 1 d 100~150 mg;(2)小儿体质量小于 10 kg 者 1 日剂量为 25 mg,体质量 10~20 kg 者 1 日剂量为 50 mg,20~40 kg 者 1 日剂量为 100 mg,可分 2~3 次服用或顿服。

2.5.5.5 不良反应 氨硫脲的不良反应与剂量有关,如 1 日剂量 > 100 mg,不良反应发生率为 68%;1 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)肝损害:可发生伴有黄疸的严重肝损害,偶可致死;多见于同时接受异烟肼治疗患者。(3)血液系统:表现为粒细胞减少、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)过敏反应: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)肾脏损害:尿中出现蛋白、管型、红细胞及血尿素氮升高。

2.5.5.6 注意事项 (1)氨硫脲原是一线抗结核药物,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,故应避免用于结核病合并 HIV/AIDS 患者。(2)不宜与链霉素合用,因其可加重对前庭的毒性作用。(3)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。(4)加用小量硫酸铜能增加疗效。(5)对氨硫脲过敏、肝肾功能不全、糖尿病及贫血患者禁用。

2.6 疗效尚不确切的抗结核药物 这类药物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疗中当 ~ 组药物不足以组成有效的化疗方案时考虑选用。

2.6.1 氯法齐明 (Clofazimine)

2.6.1.1 分子式及相对分子质量 $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$, 473.40。

2.6.1.2 作用机制 氯法齐明抗菌作用可能通过干扰麻风杆菌的核酸代谢,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。主要用于麻风病的治疗。

2.6.1.3 特点 氯法齐明不仅对麻风杆菌有缓慢

杀菌作用,与其他抗分枝杆菌药合用对结核分枝杆菌、溃疡分枝杆菌亦有效。此外还具有抗炎作用,对治疗和预防 型麻风反应结节性和多形性红斑等均有效。优点是可进入巨噬细胞,但往往因皮肤红染而不易被患者所接受。

2.6.1.4 用法及用量 成人每日最大量不超过 300 mg;小儿剂量尚未确认。

2.6.1.5 不良反应 (1)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、疗程成正比。停药 2 月后色素逐渐减退,约 1~2 年才能褪完。氯法齐明可使尿液、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%用氯法齐明治疗的患者皮肤有鱼鳞病样改变,尤以四肢和冬季为主。停药后 2~3 月可好转。(3)氯法齐明可致食欲减退、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,或发生阿斯综合征。

2.6.1.6 注意事项 (1)对氯法齐明过敏者禁用,有胃肠疾患史或肝功能损害及对氯法齐明不能耐受者慎用。(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,疗程应尽可能短。(4)对诊断的干扰:可致红细胞沉降率加快、血糖、白蛋白、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而需进行剖腹探查者。因此应高度注意服药期间出现急腹症症状者。(6)氯法齐明能透过胎盘并进入乳汁,使新生儿和哺乳儿皮肤染色。孕妇避免应用氯法齐明,哺乳期妇女不宜应用氯法齐明。

2.6.2 利奈唑胺(Linezolid)

2.6.2.1 分子式及相对分子质量 $C_{16}H_{20}FN_3O_4$, 337.35。

2.6.2.2 作用机制 利奈唑胺为合成的抗革兰阳性菌药,其作用为抑制细菌蛋白质合成,特点是与细菌 50S 亚基附近界面的 30S 亚基结合,阻止 70S 初始复合物的形成而发挥杀菌作用。

2.6.2.3 特点 由于利奈唑胺的结构特殊,因此与其他抗菌药无交叉耐药性,特别对耐甲氧西林金葡球菌(MRSA)、耐万古霉素肠球菌(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。

已有研究提示,利奈唑胺治疗耐多药结核病取得了令人满意的临床效果,但尚需更多的观察。

2.6.2.4 用法及用量 治疗结核病每日剂量 1 200 mg(50 mg/kg)分 2 次服用。

2.6.2.5 不良反应 主要不良反应有腹泻、头痛和恶心。另外,还有口腔念珠菌、阴道念珠菌感染,低血压,消化不良,局部腹痛,瘙痒和舌变色及骨髓抑制、多发神经炎、精神改变等。

2.6.2.6 注意事项 (1)对利奈唑胺过敏者禁用;孕妇与哺乳期妇女慎用。(2)利奈唑胺可能引起血小板减少症,对于易出血者、有血小板减少症、与有减少血小板药物同服或使用利奈唑胺超过 2 周的患者,均应监测血小板计数。(3)利奈唑胺可引起伪膜性结肠炎。(4)利奈唑胺具有单胺氧化酶抑制剂之作用,如与肾上腺素能药物同服,可引起可逆性血压增高;如与 5-羟色胺神经药联合应用,应注意发生 5-羟色胺综合征。但利奈唑胺与华法林、苯妥英、氨曲南、庆大霉素和右美沙芬无相互作用。

2.6.3 阿莫西林克拉维酸钾(Amoxicillin and Clavulanate Potassium)

2.6.3.1 特点 阿莫西林克拉维酸钾的优点是对抗结核分枝杆菌所产生的 β -内酰胺酶,不足是不能进入哺乳动物的细胞内,而影响了抗结核作用。适用于敏感菌引起的各种感染。

2.6.3.2 用法及用量 静脉用制剂:每日 2 400~4 800 mg,分 2~3 次使用。口服制剂:每日 1 300~1 950 mg,分 2~3 次服用。

2.6.3.3 不良反应 (1)常见胃肠道反应如腹泻、恶心和呕吐等。(2)皮疹,尤其易发生于传染性单核细胞增多症者。(3)可见过敏性休克、药物热、哮喘、骨髓抑制和多发神经炎等。(4)偶见血清氨基转移酶升高、嗜酸粒细胞增多、白细胞降低及念珠菌或耐药菌引起的二重感染。

2.6.3.4 注意事项 (1)青霉素皮试阳性反应者、对阿莫西林克拉维酸钾及其他青霉素类药物过敏者及传染性单核细胞增多症患者禁用。患者每次开始服用阿莫西林克拉维酸钾前,必须先进行青霉素皮试。(2)对头孢菌素类药物过敏者及有哮喘、湿疹、枯草热和荨麻疹等过敏性疾病史和严重肝功能障碍者慎用。(3)阿莫西林克拉维酸钾与其他青霉素类和头孢菌素类药物之间有交叉过敏性。若有过敏反应产生,则应立即停药,并采取相应措施。(4)肾功能减退者应根据血浆肌酐清除率调整剂量或给药间

期;血液透析可影响阿莫西林克拉维酸钾中阿莫西林的血药浓度,因此在血液透析过程中及结束时应加服阿莫西林克拉维酸钾 1 次。(5)阿莫西林克拉维酸钾可通过胎盘,脐带血中浓度为母体血药浓度的 $1/4 \sim 1/3$,故孕妇禁用;可分泌入母乳中,可能使婴儿致敏并引起腹泻、皮疹和念球菌属感染等,故哺乳期妇女慎用或用药期间暂停哺乳。(6)由于阿莫西林克拉维酸钾在胃肠道的吸收不受食物影响,故可在空腹或餐后服用,并可与牛奶等食物同服;与食物同服可减少胃肠道反应。

2.6.4 新大环内酯类 可供耐多药或广泛耐药结核病化疗选择的药物有阿奇霉素 (Azithromycin)、克拉霉素 (Clarithromycin) 和罗红霉素 (Roxithromycin)。有研究报道新大环内酯类药物与异烟肼或利福平联合应用时有协同作用。临床上以克拉霉素应用较为多见。

2.6.4.1 作用机制 本类药物可透过细菌细胞膜,与细菌核糖体的 50S 亚基成可逆性结合,阻断了转肽作用和信使核糖核酸的位移,抑制细菌蛋白质合成。

2.6.4.2 特点 与红霉素相比,新大环内酯类(克拉霉素、罗红霉素、阿奇霉素和氟红霉素等)抗菌谱没有明显扩大,但药代动力学改善(半衰期延长、组织穿透力进一步增加、口服吸收好)及不良反应减少是明显进步。

新大环内酯类药物组织穿透性极强,组织中浓度往往是血中的数倍甚至十几倍,弥补了血药浓度不高的缺点;细胞内浓度大于细胞外浓度,有利于杀灭细胞内繁殖的病原体。

2.6.4.3 用法及用量 克拉霉素:成人 ≤ 50 kg 每日 500 mg,分 2 次口服;成人 > 50 kg 每日 750 mg,分 2~3 次口服或 7.5 mg/kg 计算。

2.6.4.4 不良反应 主要不良反应为食欲减退、恶心、呕吐和腹泻等胃肠道反应,但是新大环内酯类药物的胃肠道反应较红霉素明显减少。

2.6.4.5 注意事项 (1)部分药物易透过胎盘如克拉霉素、阿奇霉素等,因此孕妇和哺乳妇女均须慎用,必要时宜暂停哺乳。(2)本类药物可抑制茶碱的正常代谢,故不宜和氨茶碱类药物合用,以防茶碱浓度升高而引起中毒、甚至死亡。必须使用时应到医院进行茶碱血药浓度监测,以防意外。(3)12 岁以下儿童应用本类药物需谨慎,因为对儿童的安全试验指标还没有完全确定。

2.6.5 亚胺培南 (Imipenem)

2.6.5.1 分子式及相对分子质量 $C_{12}H_{17}N_3O_4S$ ·

H_2O , 317.36。

2.6.5.2 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,导致细胞溶解和死亡。

2.6.5.3 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 β -内酰胺酶抑制作用。亚胺培南具有第 1 代头孢菌素强大的抗革兰阳性菌的作用特点,又具有第 3 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,对革兰阴性杆菌,包括耐药阴性杆菌有极强的抗菌活性,极易对 β -内酰胺类抗生素产生耐药性的绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌、粪链球菌和脆弱拟杆菌等,对亚胺培南也高度敏感。亚胺培南的抗菌谱几乎包括了临床上所有的有意义的致病菌,部分耐甲氧西林金葡菌、D 族链球菌对亚胺培南敏感。用于各类敏感菌所致的感染。

但我国目前尚缺乏亚胺培南治疗耐多药结核病的临床经验和资料。

2.7 正在研究开发的抗结核药物

2.7.1 泰利霉素 (Telithromycin) 泰利霉素为大环内酯类抗生素,属第 3 代中最早上市的品种,其与细菌核糖体的结合力较克拉霉素和阿奇霉素强 6~10 倍,并克服了细菌膜外流的耐药机制。泰利霉素口服吸收良好,生物利用度达 57%,血浆半衰期约 10 h。泰利霉素对耐克拉霉素的结核分枝杆菌仍有一定的抗菌活性,为耐药结核病的治疗开辟了新途径。

2.7.2 二芳基喹啉类药物 最具代表性的是 R207910,化学名为 1-(6-溴基-2-甲氧基-喹啉-3-基)-4-二甲氨基-2-萘-1-基-1-苯基-丁烷-2-苯。R207910 与氟喹诺酮类和其他喹啉类药物在结构上不同,它们之间最主要结构差别是 R207910 含有功能性侧链。R207910 的作用机制是抑制细菌的 ATP 合成酶,从而使 ATP 耗竭。研究表明,R207910 抗结核分枝杆菌的 MIC 为 0.03~0.12 $\mu\text{g/ml}$,对敏感菌株和耐药菌株(包括耐 SHREZ 和氟喹诺酮类药物)具有同等的抗菌活性,表明该药和传统的抗结核药物之间无交叉耐药性。R207910 口服易吸收,并能广泛分别于各种组织中,包括肺和脾。血浆半衰期长达 43.7~64 h,组织内为 28.1~92 h。研究显示,R207910 与 HRZ 中的任何 2 种药物联合使用较 HRZ 标准方案更为有效。临床试验结果表明,随着给药剂量的增加其 C_{max} 和 AUC 也同步增加。R207910 不良反应较轻,健康志愿者均可耐受。R207910 被认为是最有前途的一种抗结核药物。

2.7.3 硝基咪唑吡喃类药物 此类药物中最具代

表性的是 PA-824,这是一种新的硝基咪唑吡喃类药物,自 2002 年起国际结核病与肺部疾病联盟即对 PA-824 抗结核分枝杆菌的作用开展了研究。PA-824 对结核分枝杆菌敏感株的 MIC 为 $\leq 0.015 \sim 0.25 \mu\text{g/ml}$,与 H 相仿 ($0.03 \sim 0.06 \mu\text{g/ml}$),在众多的分枝杆菌中该药仅对结核分枝杆菌复合群具有抗菌活性。PA-824 对非繁殖期结核分枝杆菌或持留菌(persister)和耐药菌株均有较强的抗菌活性,与传统的抗结核药物之间无交叉耐药性。在鼠结核病模型时,PA-824 以 $50 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的剂量降低鼠肺组织中细菌负荷的效果与异烟肼 $25 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 相仿,其最低有效剂量为 $12.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,最低杀菌剂量(minimal bactericidal dose, MBD)为 $100 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。

2.7.4 二胺类药物 以 SQ109 最具代表性。SQ109 是在乙胺丁醇的基础上发展起来的第 2 代抗菌药物,但由于其结构和细胞内作用靶位均有所不同,为非乙胺丁醇的类同剂。SQ109 口服易吸收且能高浓度广泛分布于各种组织中,对结核分枝杆菌敏感菌株 MIC 为 $0.1 \sim 0.63 \mu\text{g/ml}$ 。动物实验研究显示 SQ109 能明显降低结核病鼠肺和脾组织中的细菌负荷数,其作用与异烟肼和乙胺丁醇相仿。在巨噬细胞内达到 MIC 即可杀灭结核分枝杆菌,其效果与异烟肼相仿,优于乙胺丁醇。该药对耐药菌株也具有良好的抗菌活性,耐药突变发生率低(2.18×10^{-9}),表明 SQ109 将有可能成为治疗耐药结核病的一种理想药物。

2.7.5 吡咯类化合物 在吡咯类化合物中以 BM212 的抗结核分枝杆菌作用研究较为深入。BM212 化学名为 1,5-二芳基-2-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基-吡咯。BM212 对结核分枝杆菌敏感菌株的 MIC 为 $0.7 \sim 1.5 \mu\text{g/ml}$,与 H 和 S 相仿;对耐药菌株(包括耐多药)也同样具有抑菌作用, MIC 为 $0.7 \sim 1.5 \mu\text{g/ml}$ 。BM212 对细胞内的结核分枝杆菌也显示了良好的杀菌活性。

2.8 用药剂量与方法

2.8.1 用药剂量 耐药结核病化疗能否取得成功,在很大程度上取决于药物剂量是否到位,不分年龄、不按 kg 体质量、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物都有深刻的了解。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,上限至少可

用到 600 mg/d ,甚至是 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物,可以通过适当提高用药剂量来解决耐药问题。例如有学者采用高剂量异烟肼 $16 \sim 20 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 治疗耐多药结核病,得到了 WHO 的推荐。在我们现有的抗结核药物中,对氨基水杨酸异烟肼复合制剂可达到同样的甚至更优于高剂量异烟肼的效果。

2.8.2 用药方法

2.8.2.1 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和巩固 2 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结核分枝杆菌大量繁殖、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,可防止或减少继发性耐药菌的产生,还有可能杀灭可能存在的原发耐药菌及自然突变耐药菌。巩固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结核分枝杆菌,这部分细菌相对比较顽固,因此该期的化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强化期用药得到了进一步加强,突出表现在第一阶段延长并同期长时间使用注射用抗结核药物。

2.8.2.2 间歇疗法与每日用药 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使用的理论基础。鉴于用于耐药尤其是耐多药结核病化疗药物的不良反应往往要大于标准初、复治化疗药物,为了将这类不良反应尽可能减至最低,以提高患者对药物的接受性,并确保一个相对稳态的杀菌内环境,原则上不推荐在耐多药结核病的化疗过程中采用间歇疗法,而建议每日用药,注射用药是个例外。当患者痰菌阴转或不能接受每日注射用药时,可采用间歇用药,但每次用药量并不增加。

2.8.2.3 顿服与分次服用 绝大多数口服抗结核药物为浓度依赖型药物,应采用顿服法,其注射制剂也往往是这样,强调 1 日量 1 次注入,以求达到最佳的杀菌血药浓度。但是,第 5 组药物中的一部分属于时间依赖型药物,例如阿莫西林克拉维酸钾和克拉霉素等,则以 1 日量分次使用为佳。

2.8.2.4 逐步增量用药 部分耐药结核病对某些抗结核药物有严重的消化道反应,例如丙硫异烟胺,可考虑从小剂量开始逐步加量使用,以提高患者对药物的可接受性。

表 2 耐药结核病抗结核药物的用量与用法

药 名	剂量 (mg/ d)			最大剂量 (mg/ d)	使用频率 (次/ d)
	mg/ kg ^a	< 50 kg	≥50 kg		
异烟肼	10	300	300	300 ^b	1
吡嗪酰胺	30 ~ 40	1 500	1 750	2 000	1 ~ 3
乙胺丁醇	15 ~ 25	750	1 000	1 500	1 ~ 2
利福平	10 ~ 20	450	600	600	1
利福喷丁	10 ~ 20 ^c	450	600	600	每周 2 次
利福布丁	—	150 ~ 300	300	—	1 ~ 2
链霉素	15 ~ 20	750	750	1 000	1
阿米卡星	15	400	600	800	1 ~ 2
卷曲霉素	15 ~ 20	750	750	1 000	1
氧氟沙星	15 ~ 20	400	600	800	1 ~ 2
左氧氟沙星	10	400	500 ~ 600	750	1
莫西沙星	7. 5 ~ 10	400	400	400	1
丙硫异烟胺	15 ~ 20	600	800	800	2 ~ 3
环丝氨酸	15 ~ 20	500	750	1 000	2 ~ 3
对氨基水杨酸	200	800	1 000	1 200	1
对氨基水杨酸异烟肼	200	800	1 000	1 200	1
氨硫脲	5	100	150	150	2 ~ 3
氯法齐明	—	100	150	300	1
利奈唑胺	30	1 200	1 200	1 200	2
阿莫西林克拉维酸钾 ^d	50	1 300	1 950	—	2 ~ 3
克拉霉素	7. 5	500	750	1 000	2 ~ 3
亚胺培南	60 ^e	1 500	2 000	4 000	2

a) 体质量 < 33 kg 的成年人以及儿童的参考用药剂量; b) 使用高剂量异烟肼时, 可按 16 ~ 20 mg/ kg 计算; c) 按每次用量计算; d) 口服制剂, 按阿莫西林克拉维酸钾计算每 kg 体质量剂量; e) 儿童用量每日不宜超过 2 000 mg

3 耐药结核病化疗方案制定原则和药物选择

3.1 化疗方案的制定条件

3.1.1 需要具备有质量保证实验室提供的药物敏感试验的结果和或地区耐药检测资料, 作为方案制定和药物选择的依据。

3.1.2 掌握地区既往用药情况和/ 或患者既往用药历史, 了解既往各种药物应用总量及联合用药的情况, 便于选择用药。

3.1.3 需要充分估计地区不同情况耐药病例的数量和二线药物使用的种类, 频度, 以便有把握地挑选用于耐药结核病治疗的药物品种。

3.1.4 对每一个体必须有一线抗结核药物敏感试验结果, 其中异烟肼和利福平的药敏试验结果是最基本的要求, 有条件的地区或单位应做二线药物的

敏感试验, 以确定耐药的种类。

3.1.5 必需具备提供充足药物的资金和渠道。

3.2 化疗方案的设计原则

3.2.1 方案中至少选择 4 种以上有效的药物组成方案。治疗耐多药结核病药物品种应可达到 5 种或以上。应以二线注射剂和氟喹诺酮类药物各 1 种为核心, 配以 2 ~ 3 种口服二线药和尚敏感的一线药组成方案。

3.2.2 未获药敏试验结果前应根据患者的既往用药史, 选择未曾应用的或估计敏感药组成方案, 待获得药敏试验结果后再以药敏结果为依据调整方案。

3.2.3 方案中需包括 1 种敏感的注射剂, 耐药结核病至少连续应用 3 个月, 耐多药结核病和广泛耐药结核病分别至少连续应用 6 和 12 个月。

3.2.4 在 1 ~ 4 组抗结核药物不足以组成有效的耐

药结核病化疗方案时可考虑选择第 5 组药物,组成有效方案。

3.2.5 耐单药和多耐药结核病治疗总疗程 9~18 个月(注射期 3 个月,继续期 6~15 个月),耐多药结核病和广泛耐药结核病需 24 个月或以上(注射期 6~12 个月,继续期 18~24 个月)。

3.2.6 耐药结核病治疗方案分 2 个阶段,第 1 阶段为注射期,第 2 阶段为非注射期。方案中药物书写以药物字母缩写表示,备选药物放在括号内,药物书写顺序按药效降序排列。字母前数字代表用药的月数,字母下方数字代表每周用药次数。字母下方无数字即表示每日用药。

3.2.7 全程采用每日用药法,为减少二线口服药的胃肠道反应,提高患者的可接受性,可采用 1 d 量分次服用法;长时间使用注射剂或在药物毒性增加的情况下,可考虑采用每周 3 次的间歇疗法。

3.2.8 实施全程督导下化学治疗管理(DOT)。

3.3 药物的选择

3.3.1 在口服二线药物中以选择对氨基水杨酸为佳,若考虑费用则选择丙硫异烟胺,在可提供环丝氨酸后,亦应选择环丝氨酸。需要采用二种药物联合使用时选择环丝氨酸+丙硫异烟胺,环丝氨酸+对氨基水杨酸;需要采用 3 种药物时选择环丝氨酸+对氨基水杨酸+丙硫异烟胺。

3.3.2 同一类药物不能在同一方案中联合使用,例如注射用抗结核药物、氟喹诺酮类药物等。

3.3.3 对利福平耐药的耐单药结核病,耐多药结核病,广泛耐药结核病,原则上不选择利福类药物。在选择氟喹诺酮类药物时原则上首选左氧氟沙星,也可选择氧氟沙星,广泛耐药结核病可选用莫西沙星。由于莫西沙星与左氧氟沙星、氧氟沙星具有不完全的交叉耐药性,而且其最低抑菌浓度比后者低 2~4 倍,因此,当氧氟沙星或左氧氟沙星耐药时可考虑用莫西沙星替代,但对后者耐药时则不能再使用前者。

3.3.4 具有双向交叉耐药的抗结核药物 诸如卡那霉素和阿米卡星、乙硫异烟胺和丙硫异烟胺以及环丝氨酸和特立齐酮,当其中任一药物耐药时,不能再选用同组中的另一药物。

3.3.5 选择的药物需足量使用,胃肠道反应较大的药物可从低剂量开始采用递增的方法在 2 周内达到足量。

3.3.6 关于对氨基水杨酸异烟肼的选择应用问题 该药是对氨基水杨酸和异烟肼的化合物。有报道提示自 20 世纪 90 年代该药在我国应用至今,不良反应发生率较低,对低耐药烟肼者以及因异烟肼引

发肝功能损害者具有疗效。鉴于我国口服二线抗结核药物的品种较少,在组成耐药结核病化疗方案有困难时,可考虑应用该药组成方案。

4 耐药结核病的化疗方式和实施步骤

4.1 化疗方式 耐多药结核病的化疗方式有标准化治疗,经验治疗及个体化治疗 3 种方式。这 3 种方式也适用于单耐药和多耐药结核病。

4.1.1 标准化治疗 依据国家或地区耐药检测的资料而设计的治疗方案,用于某一群体或同一类别的耐药患者。

4.1.2 经验治疗 是未获得药敏结果前采用的治疗方法,避免病情的加重和耐药菌的传播。依据当地具有代表性的耐药检测资料和既往用药状况而设计的方案,当获得药敏试验结果后,及时对原方案进行调整的治疗方法。

4.1.3 个体化治疗 依据个体既往用药历史和药物敏感试验结果而设计的方案,用于某个个体。

标准化治疗或经验治疗均可在获得药敏试验结果后必要时进行方案的调整,分别被称为标准化治疗及随后的个体化治疗;经验治疗及随后的个体化治疗。

至于设计或选择何种治疗方式,需要依据所接受的任务,所要达到的目标和患者或地区的具体情况及其具体对象确定。

4.2 化疗实施步骤

4.2.1 无药敏结果就诊者

4.2.1.1 根据就诊患者的病史(病程)和既往治疗史,估计耐药的可能性,并立即送检痰结核分枝杆菌培养,菌种鉴定和药物敏感试验。

4.2.1.2 根据既往用药的种类,用药总量,联合用药的情况,采用未曾应用过的药物和估计可能敏感药、设计经验治疗的方案予以治疗,或根据当地耐药调查资料采用标准化治疗方案。

4.2.1.3 获得药敏试验结果后,根据其结果调整治疗方案即采用个体化方案治疗。

4.2.2 有药敏结果就诊者

4.2.2.1 对已有药敏结果者,根据其药敏结果初步确定耐药种类。确定是否适合标准化方案或需要重新选择敏感药和未曾应用的药物,设计治疗方案予以治疗即经验治疗。

4.2.2.2 同时再次送检痰结核分枝杆菌培养和药物敏感试验。目的是验证以往药敏结果和发现新的药物耐药。

4.2.2.3 获得药敏试验结果后,根据其结果确定继

续采用原方案或调整个体化方案治疗。当药敏试验结果与患者用药史不相符合时,应与实验室沟通,有必要重复药敏试验。

5 耐药结核病的化疗方案

5.1 单耐药和多耐药结核病化疗方案的确定

5.1.1 化疗方案制定的依据 单耐药结核病,多见于单耐异烟肼,也可单耐利福平和单耐其他一线药物。多耐药结核病,可见于耐异烟肼、链霉素或乙胺丁醇;耐利福平、链霉素或乙胺丁醇;耐链霉素、乙胺丁醇;耐异烟肼、链霉素、乙胺丁醇或耐利福平、链霉素、乙胺丁醇等。

无论单耐药或多耐药结核病,化疗方案的制定均以实验室提供的药物敏感试验的结果和患者的既往用药历史作为选择药物和制定方案的依据。根据药物敏感试验的结果确定结核分枝杆菌耐药的种类、便于有的放矢的选择治疗药物;尚未获得药物敏感试验结果前需要掌握患者用药历史,包括既往联合应用药物种类,剂量,疗程,用药总量,进行推测或估计可能产生获得性耐药的药物种类,选择未曾应用和估计敏感药组成治疗方案,待获得药敏结果后重新调整治疗方案。

5.2 药物选择原则

5.2.1 尽量选择对药物敏感的药物。

5.2.2 耐异烟肼或耐利福平者,根据病情可选择氟喹诺酮中的氧氟沙星或左氧氟沙星。

5.2.3 耐链霉素者可选用乙胺丁醇替代,也可选择 1 种二线注射剂药物。

5.2.4 注射剂至少应用 3 个月,耐 3~4 种药物者需用 6 个月。

5.2.5 PZA 可全疗程应用。

5.2.6 单耐利福平者疗程一般为 12 月,单耐其他药物者疗程至少 9 个月,耐 2 种药物者疗程为 12 月,耐 3~4 种药物者疗程至少 18 月。

5.2.7 对病变广泛者宜同时选择氟喹诺酮类药物和注射剂,或适当延长疗程。

5.3 单耐药和多耐药结核病推荐化学治疗方案

5.3.1 耐一种药物

5.3.1.1 单耐异烟肼 推荐方案:3RZSE ±Ofx(Lfx)/6RZE ±Ofx(Lfx)。

方案注解:以利福平、吡嗪酰胺和链霉素为核心加用乙胺丁醇,根据病史及病变严重程度,确定是否加用氟喹诺酮类药物。至少注射 3 个月,总疗程不少于 9 个月。

5.3.1.2 单耐利福平 推荐方案:3HZSE ±Ofx

(Lfx)/9EHZ ±Ofx(Lfx)。

方案注解:以异烟肼、吡嗪酰胺、链霉素和乙胺丁醇为主,根据病史和病情可加用氟喹诺酮类。链霉素过敏者,用阿米卡星至少注射 3 个月,总疗程 12 个月。

5.3.2 耐 2 种药物

5.3.2.1 含异烟肼耐药者 推荐方案:3ROfx(Lfx)Am(Km)E ±Z/9ROfx(Lfx)E ±Z。

方案注解:以利福平、氧氟沙星(左氧氟沙星)、阿米卡星(卡那霉素)为核心,乙胺丁醇敏感时加用乙胺丁醇,耐乙胺丁醇者加用吡嗪酰胺。阿米卡星至少注射 3 个月,利福平、氧氟沙星(左氧氟沙星),乙胺丁醇或吡嗪酰胺全程使用。总疗程 12 个月。

5.3.2.2 含利福平耐药者 方案:3HOfx(Lfx)Am(Km)E ±Z/9HOfx(Lfx)E ±Z。

方案注解:以异烟肼、氧氟沙星(或左氧氟沙星)、阿米卡星(或卡那霉素)为核心,乙胺丁醇敏感时用乙胺丁醇加或不加吡嗪酰胺。耐乙胺丁醇者采用吡嗪酰胺、阿米卡星(卡那霉素)至少注射 3 个月,异烟肼、氧氟沙星(左氧氟沙星)、乙胺丁醇或吡嗪酰胺全程使用。总疗程 12 个月。

5.3.2.3 耐 3~4 种药物 推荐方案:6R(H)Ofx(Lfx)Am(Km)Z ±P/12R(H)Ofx(Lfx)Z ±P。

方案注解:以氧氟沙星(或左氧氟沙星)、阿米卡星、异烟肼或利福平为核心,加吡嗪酰胺加或不加对氨基水杨酸。阿米卡星注射 6 个月,除注射剂外其余药物均需全程使用,总疗程 18 个月。

5.4 耐多药结核病化疗方案的确定

5.4.1 化疗方案制定的依据 耐多药结核病是至少包括对异烟肼、利福平等多种药物耐药的结核病,可见于对 3 种、4 种甚至 5 种药物耐药。

耐多药结核病主要来源于复治失败或复发的慢性病例。化疗方案的制定必须以实验室提供的药物敏感试验的结果为基础,或地区耐药监测资料为依据,同时必须了解患者既往的治疗经过和用药状况,才可准确选择二线药,在未获得药敏结果前均以患者的既往用药史或地区耐药资料作为选择药物和确定方案的依据,获得药敏结果后进行调整。

5.4.2 药物选择原则

5.4.2.1 首选氟喹诺酮类药物,以选择左氧氟沙星和氧氟沙星为宜。其中选择左氧氟沙星最符合成本效益的原则,建议莫西沙星用于治疗广泛耐药结核病。

5.4.2.2 选择 1 种二线注射剂,卡那霉素或阿米卡星,若其一耐药再选用卷曲霉素。注射剂至少应用 6 个月。

表 3 单耐药、多耐药和耐多药结核病推荐化疗方案

耐药类别	已耐药物	方 案	备 注
耐 1 种药	H	3RZSE $\pm$ Ofx(Lfx)/6RZE $\pm$ Ofx(Lfx)	病变广泛或复治者,加用氟喹诺酮
	R	3HZSE $\pm$ Ofx(Lfx)/9EHZ $\pm$ Ofx(Lfx)	病变广泛或复治者,加用氟喹诺酮
耐 2 种药	含 H 耐药	3ROfx(Lfx) Am(Km) E $\pm$ Z/9ROfx(Lfx) E $\pm$ Z	病变广泛者,延长治疗时间
	含 R 耐药	3HOfx(Lfx) Am(Km) E $\pm$ Z/9HOfx(Lfx) E $\pm$ Z	病变广泛者,延长治疗时间
耐 3~4 种药		6R/ HOfx(Lfx) Am(Km) Z $\pm$ P/12ROfx(Lfx) Z $\pm$ P	病变广泛者,延长注射剂治疗时间
耐多药	至少耐 RH	6Am(Km, Cm) Ofx(Lfx) P(Cs) ZPto(E)/18Ofx(Lfx) P(Cs) ZPto(E)	

a) 在组成耐药结核病化疗方案有困难时,可考虑应用对氨基水杨酸异烟肼加入组成方案。在组成方案有困难而对利福平低浓度耐药时可考虑利福喷丁(利福布汀)加入方案

5.4.2.3 选择 2~3 种口服二线药,选择顺序为对氨基水杨酸,环丝氨酸,丙硫异烟胺。

5.4.2.4 对仍敏感的一线抗结核药可继续选择应用,但不作为方案的核心药物使用。若采用 PZA 需全疗程使用。

5.4.2.5 当所选择的 1~4 组药物不能组成方案时,可选择 2 种第 5 组药应用。推荐使用阿莫西林克拉维酸钾,不伴有 HIV/AIDS 者可用克拉霉素。

5.4.3 化学治疗方案 推荐方案

6Am(Km, Cm) Ofx(Lfx) P(Cs) ZPto(E)/18Ofx(Lfx) P(Cs) ZPto(E)。

5.4.4 方案注解

5.4.4.1 以注射剂卡那霉素或阿米卡星,氧氟沙星或左氧氟沙星为核心,再选用对氨基水杨酸(环丝氨酸可供应时选用)加丙硫异烟胺、吡嗪酰胺组成方案,如乙胺丁醇敏感可选用乙胺丁醇。注射剂连续应用 6 个月,其他药物全程使用。总疗程 24 月。

5.4.4.2 关于第 4 组药物的选择 (1)在尚未解决环丝氨酸供应问题前,只能选择 2 种口服二线药;待可以提供该药后可选用对氨基水杨酸+环丝氨酸,丙硫异烟胺+环丝氨酸或对氨基水杨酸+丙硫异烟胺+环丝氨酸组成方案。(2)对注射剂和氟喹诺酮类药物尚敏感者,一般选择 2 种第 4 组药物;而只对氟喹诺酮类药物敏感或只对注射剂敏感者需选择 3 种第 4 组药物。

5.5 广泛耐药结核病化学方案和选择药物的原则

目前对广泛耐药结核病尚缺乏有效的化学治疗方案,也无新抗结核药物上市和大规模随机临床试验结果的报道,因此,药物的选择非常有限,化疗方案的制定只能遵照耐多药结核病治疗原则进行。

5.5.1 首选莫西沙星作为方案的主要用药,并需全疗程使用。

5.5.2 选择 1 种估计相对敏感的注射剂,注射时间可根据病情延长至 12 个月。

5.5.3 使用可能有效的 1 组及 4 组药物和 2 种第 5 组药物组成方案,如果对低浓度异烟肼耐药,也可采用大剂量异烟肼(16~20 mg/kg)。

5.5.4 可采用综合治疗的方法,如病情合适可采用手术、介入等疗法辅助治疗。

5.5.5 治疗疗程应大于 24 个月。

6 耐药结核病化学治疗方案的调整

6.1 指征

6.1.1 患者对药物的耐受性差。

6.1.2 发生较为严重的药物不良反应。

6.1.3 药敏试验结果提示方案存在缺陷。

6.1.4 药物和方案的调整必须最终符合化疗原则,必须经过集体讨论认可。

6.2 范例

6.2.1 依从性降低 临床实践证明相当一部分耐多药结核病难以承受长达 6 个月的注射用药,可根据患者具体情况,将注射用药的疗程适当缩短,同时还可以采用间歇用药的方法来提高患者的依从性。

6.2.2 药物过敏

6.2.2.1 停用过敏药物。

6.2.2.2 禁止对链霉素、利福类药物行脱敏疗法。

6.2.2.3 禁用同一类化学结构具交叉过敏的药物进行替代,例如硫酸类与异烟肼/吡嗪酰胺。

6.2.3 脏器功能损害

6.2.3.1 肝功能损害 采用主要经肾脏排泄的药物替代,例如注射用抗结核药物和左氧氟沙星。

6.2.3.2 肾功能损害 避免使用注射用抗结核药。

6.2.3.3 血小板减少或咯血 避免使用对氨基水杨酸及其复合制剂。

7 耐多药结核病化学治疗转归

以实验室痰涂片和痰培养检查作为耐多药肺结核患者治疗转归判定的主要手段。

7.1 治愈 符合下列条件之一者。

7.1.1 患者完成疗程,在疗程的后 12 个月,至少最后 5 次连续痰培养阴性,每次间隔至少 30 d。

7.1.2 患者完成疗程,在疗程的后 12 个月,仅有 1 次痰培养阳性,其后最少连续 3 次培养阴性,其间隔至少 30 d;且不伴有临床症状加重。

7.2 完成治疗 患者完成了疗程,但由于缺乏细菌学检查结果(即在治疗的最后 12 个月痰培养的次数少于 5 次),未达到治愈的标准。

7.3 死亡 在治疗过程中患者由于各种原因导致的死亡。

7.4 失败 符合下列条件之一者。

7.4.1 疗程的后 12 个月最后 5 次痰培养中有 2 次或 2 次以上阳性。

7.4.2 治疗最后的 3 次培养中有任何 1 次是阳性。

7.4.3 临床决定提前终止治疗者(如因严重不良反应)。

7.5 丢失 由于任何原因治疗中断连续 2 个月或以上。

7.6 迁出 患者转诊到其他结防机构。

7.7 拒治 确诊后拒绝服用抗结核病药物的患者。

8 耐药结核病化学治疗药品不良反应的防治

耐药结核病化疗药物的不良反应繁多且较严重,是影响患者依从性,导致治疗中断或治疗失败的主要因素之一。熟悉耐多药结核病化疗方案中所选药物的适应证、禁忌证、用药剂量和方法、患者既往药品不良反应史以及本次用药过程中的密切观察,是防止药物不良反应的发生、及时发现和有效处理药物不良反应的关键所在。表 4 为我们在耐多药结核病化学治疗实施过程中可能出现的药品不良反应提供的处理对策,以促进治疗的顺利实施和疗程的最终完成。表 4 中未列出的不良反应,请参考相关专业书籍,尤其要注意用药前务必认真阅读生产厂家提供的药品说明书,以便加深对所用药物的剂量、使用方法和可能出现的不良反应有较为全面而深刻的认知。

表 4 耐药结核病化学治疗药品不良反应的控制对策

不良反应	可疑药物 ^a	建议控制方法	备 注
惊厥	环丝氨酸,异烟肼,氟喹诺酮类	1. 停用可疑药物。 2. 抗惊厥治疗(如苯妥英钠)。 3. 增加维生素 B ₆ 至最大剂量(200 mg/d)。 4. 如果方案中这些可疑药物不可缺少,那么重新从较低的剂量应用。 5. 在影响治疗效果不大情况下,则停用可疑药物。	1. 通常持续应用抗惊厥药物直到抗结核治疗疗程结束或者停用可疑药物。 2. 如果惊厥能够得到很好的控制和/或正在接受抗惊厥治疗,那么其以前的惊厥病史并不妨碍左侧所列药物的使用。 3. 有惊厥史的患者在耐多药结核病治疗时发生惊厥的危险性增大。
外周神经炎	环丝氨酸,异烟肼,链霉素,阿米卡星,卷曲霉素,乙硫异烟胺/丙硫异烟胺,氟喹诺酮类	1. 增加维生素 B ₆ 至最大剂量(200 mg/d)。 2. 如果患者对卷曲霉素敏感,换用卷曲霉素。 3. 应用三环类抗抑郁药物,非甾体抗炎药物或者对乙酰氨基酚有助于减轻症状。 4. 在不影响治疗效果情况下,减低可疑药物的用量。 5. 在影响治疗效果不大情况下,停用可疑药物。	1. 患者患有某些疾病(如糖尿病、HIV 和酒精中毒)时,发生外周神经炎的可能性加大,但是这并不妨碍左侧所列药物的使用。 2. 神经炎可能不可逆转,但有些患者在停止可疑药物后情况会有所改善。
听力减弱	链霉素,阿米卡星,卷曲霉素,克拉霉素	1. 检查听力损害情况,并与初始时听力对比。 2. 如果患者对卷曲霉素敏感,则换用卷曲霉素。 3. 在不影响治疗效果情况下,可考虑适当减低可疑药物的用量(每周用药 3 次)。 4. 在影响治疗效果不大情况下,宜停用可疑药物。	1. 用过氨基糖苷类药物的患者其听力可能已经受损,所以耐多药结核病开始治疗时即获知患者的听力情况很有用处。 2. 听力减弱往往是不可逆的。 3. 必须评估患者听力进一步丧失的危险性,以帮助注射用药物的调整。
精神症状	环丝氨酸,异烟肼,氟喹诺酮类,乙硫异烟胺/丙硫异烟胺	1. 短暂停用可疑药物(1~4 周)直到精神症状得到控制。 2. 应用安定。 3. 在影响治疗效果不大情况下,可考虑减低可疑药物的用量或停用可疑药物。	1. 部分耐多药结核病病患者需要全程持续的安定治疗。 2. 精神病史并不妨碍左侧所列药物的使用,但有可能增加治疗时发生精神症状的可能性。 3. 完成耐多药结核病的治疗后或停用这些可疑药物时,精神症状往往可以逆转。

续表 4

不良反应	可疑药物 ^a	建议控制方法	备 注
抑郁	氟喹诺酮类, 异烟肼, 乙硫异烟胺/ 丙硫异烟胺	1. 抗抑郁药物治疗。 2. 在影响治疗效果不大情况下, 可考虑降低可疑药物的用量或停用可疑药物。	1. 社会经济环境和慢性疾病引起抑郁的作用不可低估, 可采用 改善社会经济环境和 心理咨询等相应措施。 2. 疾病治愈时抑郁症状可能明显改善。 3. 患者以前的抑郁病史并不妨碍左侧所列药物的使用, 但有可能增加治疗时发生抑郁的可能性。
甲状腺 功能低下	对氨基水杨酸, 乙硫异烟胺/ 丙硫异烟胺	开始甲状腺素治疗。	1. 停用对氨基水杨酸、乙硫异烟胺/ 丙硫异烟胺后可以完全恢复。 2. 联合应用对氨基水杨酸和乙硫异烟胺/ 丙硫异烟胺比单独应用其中任一药物引起甲状腺功能低下的危险都大。
恶心、 呕吐	乙硫异烟胺/ 丙硫异烟胺, 对氨基水杨酸, 异烟肼, 乙胺丁醇, 吡嗪酰胺, 氯法齐明	1. 评估脱水的程度, 若有指征应补充水分。 2. 止吐治疗。 3. 在影响治疗效果不大情况下, 可考虑降低可疑药物的用量或停用可疑药物, 后项措施必须严格掌握。	1. 开始治疗数周内经常发生恶心、呕吐, 通常随着治疗的进展及辅助治疗的进行症状会逐渐减轻。 2. 监测电解质, 呕吐严重时补充电解质。 3. 可疑药物停用后可恢复。 4. 有报道应用氯法齐明时会引起严重的腹痛或急腹痛, 尽管此类报道很少, 但是一旦发生, 就应停用。
胃炎	对氨基水杨酸, 乙硫异烟胺/ 丙硫异烟胺	1. H ₂ 受体阻断剂、质子泵阻断剂或抗酸药物。 2. 短时停用可疑药物(如 1~7 d)。 3. 在影响治疗效果不大情况下, 降低可疑药物的用量或停用可疑药物。	1. 严重胃炎(包括咯血、黑便的发生)十分少见。 2. 应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。 3. 停用可疑药物后症状消失。
肝炎	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, 乙胺丁醇, 氟喹诺酮类	1. 停用任何引起肝炎的药物。 2. 祛除其他潜在的引起肝炎的因素。 3. 考虑永久性停用最可疑药物。	1. 仔细分析最有可能引起肝炎的药物, 而且在以后的方案中应当避免使用。 2. 停用可疑药物后症状一般可消失。肝功能逐步恢复正常。
肾毒性	链霉素, 阿米卡星, 卷曲霉素	1. 停用可疑药物。 2. 如果以前方案中使用过氨基糖苷类注射剂, 建议使用卷曲霉素。 3. 在密切监测肌酐的前题下试用间歇疗法(2~3 次/周)。 4. 根据肌酐清除率调整所有的抗结核药物。	1. 糖尿病或者肾脏疾病患者发生肾毒性的危险性往往更高, 并不妨碍左侧所列药物的使用, 但需严格掌握使用指征, 使用过程中需密切监测。 2. 肾脏损害可能是永久性的。
电解质 紊乱	卷曲霉素, 阿米卡星, 链霉素	1. 监测血钾浓度。 2. 若血钾降低, 同时应检查血镁(怀疑低钙时需查血钙浓度)。 3. 按需补充电解质。	1. 若出现严重的低钾, 需住院治疗。 2. 阿米洛利(5~10 mg/d) 或安体舒通(25 mg/d) 有助于降低钾和镁的丢失, 且在难治性病例中有效。
视神经炎	乙胺丁醇, 链霉素	1. 停用乙胺丁醇。 2. 转诊到眼科。	1. 早期停用乙胺丁醇后可恢复。 2. 链霉素引起视神经炎少有报道。
关节痛	吡嗪酰胺, 氟喹诺酮类	1. 用非类固醇抗炎药物治疗。 2. 在影响治疗效果不大情况下, 降低可疑药物的用量或停用可疑药物。	1. 即使不给予任何干预措施, 关节痛症状会随着时间逐渐缓解。 2. 应用吡嗪酰胺的患者尿酸水平会增高, 此类患者采用别嘌醇治疗并不能纠正尿酸的水平。

a) 黑体字的药物与不良反应的关系较非黑体字的药物关系更为密切

表 5 耐药结核病肾功能不全患者部分抗结核药物剂量与用法的调整^a

药 物	用药剂量与方法 变更与否	肌酐清除率 < 30 ml/min 或血液透析患者推荐剂量 ^b 和频率	
		剂量 (mg/d)	用 法
异烟肼	否	300	1 次/d
利福平	否	600	1 次/d
吡嗪酰胺	是	25 ~ 35 mg/(kg·次)	3 次/周
乙胺丁醇	是	15 ~ 25 mg/(kg·次)	3 次/周
链霉素 ^c	是	12 ~ 15 mg/(kg·次)	2 ~ 3 次/周
阿米卡星 ^c	是	10 ~ 12 mg/(kg·次)	2 ~ 3 次/周
卷曲霉素 ^c	是	12 ~ 15 mg/(kg·次)	2 ~ 3 次/周
氧氟沙星	是	600 ~ 800 mg/次	3 次/周
左氧氟沙星	是	750 ~ 1 000 mg/次	3 次/周
莫西沙星	否	400	1 次/d
环丝氨酸	是	250 ^d	1 次/d
丙硫异烟胺	否	600 ~ 800	2 ~ 3 次/d
对氨基水杨酸 ^e	否	800 ~ 1 200	1 ~ 3 次/d

a) 资料来源:见《耐药结核病规划管理指南》2008 年紧急修订版。b) 为利用大多数抗结核药物浓度依赖的特性,尽量按标准剂量给药,除非患者不能接受。c) 由于会增加耳毒性和中毒性肾损害的风险,肾功能不全患者慎用。d) 每天 250 mg 是否合适尚无定论,应仔细监测神经毒性症状(如果可能的话,应进行血清浓度检测,然后进行相应调整)。e) 对氨基水杨酸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。为避免钠潴留,应使用不含钠盐制剂

肾脏是药物代谢的主要器官之一,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物的使用剂量和方法是防范药物不良反应的重要手段(表 5)。

9 耐多药肺结核患者治疗管理

耐多药肺结核不同于一般的肺结核病,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,必须对治疗中的患者采取有效的管理措施。

所有耐多药肺结核患者均应采取全程督导化疗,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面视下进行。不推荐耐多药肺结核患者采用家庭督导服药方式。

对耐多药结核病患者应采取住院与不住院治疗相结合的方式进行治疗管理,患者确诊耐多药肺结核后,病情严重、有并发症/合并症及严重药物不良

反应等情况的患者应首先住院治疗。住院期间,患者的治疗和管理由医院负责。出院后由当地结防机构进一步治疗管理。耐多药肺结核督导服药点由县(区)级结防机构负责安排,督导服药点包括县(区)级结防所、乡镇卫生院或社区卫生(健康)服务中心、村卫生室或社区卫生服务站。治疗过程中督导人员除了监督患者服药外,还应密切观察患者的症状和不良反应情况,出现不良反应须及时通知地市级结防机构或医院,采取合理处理措施,以防止停药的发生。

在有条件的情况下,应该针对所有耐药类型结核病患者采取上述管理措施,以提高耐药结核病的治愈率、减少复发率、降低死亡率,有效阻止耐药结核分枝杆菌的进一步传播。

(收稿日期:2010-02-26)

(本文编辑:张晓进 范永德)