

《耐药结核病化学治疗指南(2015)》解读

沙巍

中国是世界上耐药结核病疫情最为严重的国家之一^[1-2]。控制耐药结核病流行的的重要手段之一是通过有效的化学治疗治愈现症耐药结核病患者,以消除传染源。而有效的化学治疗方案必须遵照相应的指南或规范来执行,以免方案制订不合理所造成的医源性获得性耐药,或者由单耐药、多耐药恶化成为耐多药甚至广泛耐药。中国防痨协会在 2010 年编写了《耐药结核病化学治疗指南(2009)》[简称“《指南(2009)》”]^[3],对中国耐药结核病的控制发挥了重要作用。随着结核病流行态势的变化和近几年耐药结核病化学治疗的进展,以及治疗耐药结核病经验的积累,根据 WHO《结核病定义和报告框架(2013 版)》^[4]和 2014 版《耐药结核病规划管理指南伙伴手册》^[5],中国防痨协会于 2015 年 2 月完成了《耐药结核病化学治疗指南(2015)》[简称“《指南(2015)》”]^[6]的编撰。

一、定义的更新

《指南(2015)》中,对于单耐药和多耐药结核病的概念局限于一线抗结核药物,也就是说只有对一线抗结核药物出现耐药时才定义为单耐药(证实对 1 种一线抗结核药物耐药)或者多耐药(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)。这是由于一线药物是抗结核治疗中最有效、最重要的药物,结核分枝杆菌对一线抗结核药物产生耐药性的危害往往大于其对二线抗结核药物的耐药,而对一线药物的耐药性检测的重要性亦大于二线药物。

在《指南(2015)》中,正式推出了利福平耐药结核病(rifampicin resistance-tuberculosis, RR-TB)的概念(虽然 WHO 早在 2013 就提出了 RR-TB 的概念并被国内各级医生所熟悉)。RR-TB 广义上应同时包括利福平单耐药结核病(rifampicin mono-resistant tuberculosis, RMR-TB)、利福平多耐药结核病(rifampicin poly-drugresistant tuberculosis, RPR-TB)、MDR-TB,以及广泛耐药结核病(XDR-TB)。RR-TB 的概念很大程度上源于经 WHO 批准的快速药物敏感性检测体系(WHO-approved rapid diagnostics, WRD),尤其是 Xpert Mtb/RIF 体系^[7]在全球范围内的应用,既往的研究也发现单耐利福平或利福平耐药异烟肼敏感结核病较少见^[8-9]。一旦 WRD 检测出结核分枝杆菌对利福平耐药则该

菌株很有可能同时对异烟肼耐药,而且对利福平耐药的结核病的疗效和预后均较无利福平耐药者差^[10]。因此,无论是通过传统药物敏感性试验(DST)或者 WRD 检测出存在对利福平耐药,都需要按照 RR-TB 的处理原则进行治疗。在《指南(2015)》中,对于 RR-TB 的治疗方案制订和转归都单独进行了阐述。

二、《总论》是耐药结核病化疗方案制订的科学依据

《指南(2015)》最大的亮点在于增加了《总论》,该章节是《指南(2015)》中最为高屋建瓴的部分。该章节根据既往循证医学的证据,对结核分枝杆菌的耐药特性、国内结核分枝杆菌耐药分布、耐药结核病化疗方案的制订原则和方法、实施路径等进行了总结,是后文中耐药结核病治疗方案制订的科学理论基础。可以说,本章节的内容是全篇《指南(2015)》的精华所在,对本章节内容的充分理解和掌握是制订耐药结核病治疗方案的前提。

(一)结核分枝杆菌耐药的特点

在《总论》中,从结核分枝杆菌耐药的产生原理,根据耐药产生的分类、交叉耐药和耐药稳定性等方面系统阐述了结核分枝杆菌的耐药特点,尤其是交叉耐药性,从体外耐药检测的研究结果和耐药的分子机制进行分析,包括:(1)所有利福霉素类药物都具有高度的交叉耐药性。(2)如果有 *inhA* 基因突变,异烟肼和乙硫异烟胺存在交叉耐药。(3)阿米卡星(卡那霉素)和卷曲霉素有交叉耐药性,与 *rrs* 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。(4)氟喹诺酮类药物之间有不同的交叉耐药性,如左氧氟沙星耐药时第四代氟喹诺酮类药物是否有效尚不能肯定,第四代氟喹诺酮类药物(加替沙星、莫西沙星)的体外研究表明具有完全交叉耐药性。(5)丙硫异烟胺和乙硫异烟胺有完全性交叉耐药。结核分枝杆菌的交叉耐药特性是选择同类药物或者结构相近药物时必须掌握的知识。

(二)耐药结核病实施化学治疗的方式

化疗实施方式有 3 种:标准化、经验性和个体化治疗。《指南(2015)》不再推荐对耐药结核病采用经验性治疗,因为经验性治疗方案极易由于缺乏足够敏感的药物导致耐药性的进一步扩大,抑或过度治疗增加药物的不良反应,并且使得患者产生不必要的花费。对于耐药结核病治疗的最高境界是个体化治疗,是根据结核病患者临床分离菌株的 DST 结果、既往用药史、耐药结核病接触史和患者的依从性进行综合考虑后实施的治疗方法。但《指南(2015)》同时指出,在具备药敏试验结果时,只有异烟肼、利福平、氟喹诺酮类和二线注射剂的 DST 结果准确性、重复性好,因此其他药物的

DST 检测结果可以作为参考,但不能作为惟一的参考依据。

(三) 耐药结核病化学治疗方案的设计

《总论》中最重要的更新是对于药物“有效性”的判定依据,有效的方案是由有效的药物组合而成,但是既往对于药物的“有效性”的标准从未明确界定。在《指南(2015)》中指出,对于药物是否有效的参考标准为:(1)被选药物未在患者既往治疗失败的方案中被使用过;(2)DST 结果提示被选药物为敏感药物(异烟肼、利福平、第 2 组和第 3 组药物的 DST 结果往往可靠,其他药物的 DST 结果的可靠性较低);(3)被选药物与已知耐药药物间没有较高的交叉耐药性。有 DST 结果者符合上述所有条件或“(2)+(3)”为有效,暂无 DST 结果者符合上述条件中的“(1)+(3)”为有效。不符合有效条件的药物最多只能视作可能有效的药物,也就是说在方案中至多只能作为半个药物计算。

(四) 耐药结核病化学治疗药物的选择

《总论》着重于药物选择的方法和原则,是《指南(2015)》中最重要的部分,也是精髓所在。首先介绍了 5 步选药法,对氟喹诺酮、二线注射类药物、二线口服药物的选药顺序有了明确的规定,包括:(1)氟喹诺酮首选左氧氟沙星;如果对此药耐药,可选择高代药物,如莫西沙星和加替沙星。(2)注射类药物首选卷曲霉素。(3)二线口服药物的选择顺序为丙硫异烟胺、环丝氨酸和对氨基水杨酸。

此外,吡嗪酰胺作为一线抗结核药物,推荐全程使用。吡嗪酰胺在炎症产生的酸性环境中通过破坏结核分枝杆菌的细胞膜或者通过抑制滞留菌细胞膜的通透性来发挥杀菌作用。既往的报道显示,吡嗪酰胺可以增加耐药结核病的治疗效果^[11-12];虽然结核分枝杆菌对吡嗪酰胺的耐药性在增加,但也有报道无论 DST 检测的结果显示是否对吡嗪酰胺耐药,含有吡嗪酰胺的方案治疗初治肺结核的疗效差异无统计学意义^[13]。

(五) 耐药结核病方案实施的路径

由于体外 DST 检测的局限性和不稳定性,会导致 DST 检测结果和临床表现、治疗结果不一致的情况^[14]。因此,临床医生在实施耐药结核病诊断和制订治疗方案时要根据患者的既往史、临床资料和治疗反应进行综合分析。《指南(2015)》对于初、复治及是否有可靠 DST 结果等不同情况下耐药结核病患者的诊治的路径提出了具体建议,其中最重要的是对于初治耐药结核病的诊断采用了非常审慎的态度,尤其是经过一线抗结核药物治疗后病灶吸收和痰菌阴转的患者,建议处理步骤如下:(1)未达疗程者,继续使用原初治方案至满疗程;疗程结束后予以密切观察,观察期间每 3 个月复查痰涂片和痰培养。(2)已达疗程并治愈者,予以密切观察 12~24 个月。(3)治疗过程中或观察期间发现痰菌再度阳性、经菌种鉴定为结核分枝杆菌和 DST 结果提示耐药时,启动耐药结核病化学治疗流程。

由于 DST 的局限性,可能存在表型耐药和临床表现不符的现象,尤其是初治的患者。上海市的数据表明,自 2011—2014 年中,共发现 DST 结果显示为至少对 H 和 R 耐

药的患者 363 例,其中初治患者 168 例,这些患者中有 58 例初治患者在确诊 MDR-TB 前使用初治标准方案(2HRZE/4HR)临床治疗有效,仍使用原方案进行治疗,疗程延长至 1 年,并密切观察痰涂片、痰培养及病变吸收情况。其中 15 例(25.9%)因后续痰培养阳性且 DST 检测结果再次为 MDR-TB,而转入耐多药肺结核治疗;其余 43 例患者中,40 例(69.0%,40/58)治愈^[15]。根据我国 2007 年结核病耐药基线调查和 2010 年全国结核病流行病学抽样调查的结果,初治患者耐多药率在 5%左右^[2,16],远低于 27 个耐药结核病高负担国家中的中亚国家和俄罗斯联邦^[1],因此遵照初治耐药结核病化疗方案实施路径,可以避免相当比例的患者使用二线抗结核药物及长达 2 年的疗程。

三、5 组抗结核药物的微调

与《指南(2009)》对比,在氟喹诺酮类药物中,氧氟沙星已不再推荐用于治疗耐药结核病;增加了加替沙星,但必须注意其对血糖的影响,在糖尿病患者中不能使用。必须认识到,由于氟喹诺酮类药物广泛用于社区获得性肺炎,以及在初治结核病患者中的不规范使用,使得结核分枝杆菌对此类药物的耐药性持续增高^[17];甚至国内有研究发现在 MDR-TB 中,对氧氟沙星的耐药率达 63.33%(19/30),对莫西沙星的耐药率达 43.33%(13/30)^[18],建议有条件的实验室应开展氟喹诺酮类药物的 DST。有研究认为,若 MDR-TB 菌株对氧氟沙星耐药的话,建议只有在莫西沙星的最低抑菌浓度(MIC)值低于 2 $\mu\text{g/ml}$ 时方可应用莫西沙星^[19]。

在第五组抗结核药物中,增加了贝达喹啉和德拉马尼 2 个新的抗结核药物,这两种药物与现有抗结核药物的作用机制完全不同,因此不存在交叉耐药性,无论在体外还是在体内都显示出非常好的杀菌活性,在耐多药结核病临床试验中获得了较对照组更高的阴转率^[20-21]。这两种药物已分别在美国和欧盟上市,在我国尚未上市。其 II 期临床试验均已在国内进行^[22]。《指南(2015)》在第 5 组药物中增加了这两种药物,以便国内的医生尽早了解这两种药物。

此外,第 5 组药物增加了美罗培南,其与亚胺培南-西司他丁一样同属于碳青霉烯类抗生素,它们的抗结核作用的数据非常有限,但是较为肯定的是对于耐药结核性脑膜炎患者有一定的疗效,尤其是美罗培南,引起惊厥反应较少见;在加用了克拉维酸钾之后,美罗培南的抗结核作用可能进一步增强。一项美罗培南-克拉维酸钾联合利奈唑胺治疗 MDR-TB 和 XDR-TB 的研究表明,痰培养阴转率可大于 80%^[23]。如果没有克拉维酸,在实践中可以联合使用阿莫西林克拉维酸钾与美罗培南。但是由于美罗培南与亚胺培南-西司他丁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。

《指南(2015)》中强调了要根据具体的患者体质量调整药物,其中氯法齐明的剂量推荐为:最初 2 个月需用大剂量 200~300 mg/d,以后 100 mg/d。

四、详尽的药物不良反应及处理细则

《指南(2015)》强调了对药物不良反应的监测,包括:

(1)需要密切监测的项目和监测的频率;(2)可能发生的不良反应及引起该不良反应的药物;(3)不良反应的处理及常用于治疗不良反应的辅助药物。这些内容都有利于临床医生及时发现和早期处理药物导致的各种不良反应,最大限度地保证耐药结核病化学治疗的连续性,增加治愈率。

五、化学治疗方案的更新和方案调整

对于化学治疗方案的制订更注重细节,每种耐药情况在推荐方案时均包括:(1)方案制订和选药原则;(2)使用注射类药物(强化期)的疗程和总疗程;(3)选用第 5 组药物的指征;(4)方案的个体化,根据患者的初、复治情况和病灶的严重程度推荐不同的方案。在化学治疗方案中,RR-TB 的方案被单独列出,与其他非利福平耐药结核病相比,其用药强度大,疗程较长。

由于治疗过程中的方案调整必然存在,因此《指南(2015)》对于调整的原则,包括不同人群(儿童、老人和孕妇)的方案调整、发生不良反应时的调整及治疗失败时的调整等均给出了指导性意见。

六、治疗转归判断标准的更新

治疗转归中亦将 RR-TB 的转归单独列出,RR-TB 的治愈标准要求更高,需要在疗程结束前连续 3 次痰培养阴性,每次间隔至少 30 d,第 3 次阴性结果在疗程结束时的最后 1 个月末,而非 RR-TB 只需 2 次培养阴性。

此外,《指南(2015)》对一些转归术语的定义进行了解释,便于临床医生判定疗效。例如:细菌学复发必须是连续 2 次、至少间隔 30 d 痰培养结核分枝杆菌阳性。对于所使用方案需要中止并调整的条件在《指南(2015)》中也有较详细的建议。(1)治疗启动后痰培养持续阳性,经菌种鉴定为结核分枝杆菌者:①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;②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;③耐多药结核病患者持续 12 个月痰培养阳性;④广泛耐药结核病患者持续 16 个月痰培养阳性。(2)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。(3)治疗过程中出现新的耐药,尤其是发现对氟喹诺酮类、二线注射类药物耐药的证据,需要更换治疗方案中 2 种及 2 种以上药物。这些建议可以避免临床医生在治疗中过早、过频繁地更改药物和方案;而且同时建议在更改方案时需要专家组集体讨论决定新方案。

总而言之,《指南(2015)》清晰、系统地阐述了耐药结核病的化学治疗规范,对诊疗过程中明细款项进行了更新和修订,融入了最新的研究结果和理念,较《指南(2009)》有较多的内容更新,而且相对于 WHO 的 2014 版《耐药结核病规划管理指南伙伴手册》,《指南(2015)》根据国内耐药结核病治疗的实践经验和临床研究结果,制定了一些符合我国结核病防治规划特有的治疗措施和实施途径。因此,必将成为结核病预防和诊治工作者科学和实用的参考手册,为耐药结核病患者提供更规范的化学治疗。

参 考 文 献

[1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2014.

WHO/HTM/TB/2014. 08. Geneva: World Health Organization, 2014.

[2] 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.

[3] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2009). 中国防痨杂志, 2010, 32(4): 181-198.

[4] World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis—2013 revision. WHO/HTM/TB/2013. 2. Geneva: World Health Organization, 2013.

[5] 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.

[6] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2015). 中国防痨杂志, 2015, 37(5): 421-469.

[7] World Health Organization. Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test. WHO/HTM/TB/2011. 2. Geneva: World Health Organization, 2014.

[8] Prach LM, Pascopella L, Barry PM, et al. Rifampin mono-resistant tuberculosis and HIV co-morbidity in California, 1993-2008: a retrospective cohort study. AIDS, 2013, 27(16): 2615-2622.

[9] Kurbatova EV, Cavanaugh JS, Shah NS, et al. Rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: susceptibility to isoniazid and other anti-tuberculosis drugs. Int J Tuberc Lung Dis, 2012, 16(3): 355-357.

[10] 沙巍. 利福霉素类药物的应用:耐多药时代的关键问题. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(10): 733-736.

[11] Zhang Y, Chiu Chang K, Leung CC, et al. 'Z(S)-MDR-TB' versus 'Z(R)-MDR-TB': improving treatment of MDR-TB by identifying pyrazinamide susceptibility. Emerg Microbes Infect, 2012, 1(7): e5.

[12] Chang KC, Leung CC, Yew WW, et al. Pyrazinamide may improve fluoroquinolone-based treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(11): 5465-5475.

[13] 饶运帷, 谭耀驹, 谭守勇, 等. 吡嗪酰胺耐药对初治菌阳肺结核疗效的影响. 实用医学杂志, 2014, 30(1): 127-129.

[14] 段鸿飞. 结核分枝杆菌药敏试验与疗效不一致的分析//中华医学会结核病学分会. 2014 年全国结核病学术大会论文汇编. 镇江句容: 中华医学会结核病学分会, 2014: 2-6.

[15] 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.

[16] 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.

[17] 刘一典, 唐神结, 张青, 等. 上海地区结核分枝杆菌分离株对一线和二线抗结核药物的耐药性分析. 中华传染病杂志, 2011, 29(9): 544-548.

[18] 刘一典, 桂徐蔚, 景玲杰, 等. 耐多药结核分枝杆菌临床分离株 30 株对氟喹诺酮类及二线注射类抗结核药敏感性的分析. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(4): 1565-1568.

[19] Poissy J, Aubry A, Fernandez C, et al. Should moxifloxacin be used for the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis? An answer from a murine model. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(11): 4765-4771.

[20] Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med, 2012, 366(23): 2151-2160.

[21] Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. N Engl J Med, 2014, 371(8): 723-732.

[22] Zhang Q, Liu Y, Tang S, et al. Clinical benefit of delamanid (OPC-67683) in the treatment of multidrug-resistant tubercu-

losis patients in China. Cell Biochem Biophys, 2013, 67 (3): 957-963.

[23] De Lorenzo S, Alffenaar 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.

(收稿日期:2015-07-20)

(本文编辑:范永德)

《中国防痨杂志》和《结核病与肺部健康杂志》征订启事

《中国防痨杂志》(月刊,主编:王撷秀)是中国科协主管、中国防痨协会主办的国内外公开发行的中央性结核病防治专业学术期刊,是中国科技核心期刊、中国科学引文数据库统计源期刊(邮发代号:2-488)。本刊为国内惟一的结核病防治专业高级学术期刊,全面报道我国本专业领域内领先的科研成果、临床诊疗经验,以及对结核病防治工作有指导作用的基础理论研究。主要栏目有:述评、论著、短篇论著、综述、专家论坛、病例报告、读者·作者·编者、国内外学术交流、征文通知、书讯、消息等。

《结核病与肺部健康杂志》(季刊,主编:王撷秀)是中国科协主管、中国防痨协会主办的国内外公开发行的中央性高级学术期刊。被《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国学术期刊文摘》等收录。其报道范围较为广泛,包括结核病的防

控、诊断(临床诊断、检验学诊断、影像学诊断)、治疗(内外科治疗、介入治疗、免疫学治疗)、基础研究、健康教育;肺部所有疾病(包括传染病、肿瘤、慢性阻塞性肺疾病、遗传性疾病、罕见疾病、气管与支气管疾病、意外伤害等)的防控、诊断(临床诊断、检验学诊断、影像学诊断)、治疗(内外科治疗、介入治疗、免疫学治疗)、基础研究、卫生保健、健康教育(包括控烟),等等。

为了方便广大读者、作者能够更好地浏览和收藏杂志,现推出《中国防痨杂志》和《结核病与肺部健康杂志》合订本,合订本均采用精装本,烫金题字,装订精美。订购者请速与编辑部联系,数量有限,订完为止。征订单可在中国防痨杂志网站下载,网址为 <http://www.zgflzz.cn>。订购电话: +86(10)62257587;Email:zgflzz@163.com;联系人:杨颖。

期刊信息					
刊 名	刊期	期数/年	每期(元)	全年(元)	年优惠价(元)
2016 年《中国防痨杂志》	月刊	12 期	18	216	194.4
2016 年《结核病与肺部健康杂志》	季刊	4 期	12	48	43.2
2015 年《中国防痨杂志》合订本	合订	12 期			116
2015 年《结核病与肺部健康杂志》合订本	合订	4 期			58
收刊信息					
联 系 人	邮 编	手 机			
单位名称	传 真				
地 址	Email				
订购信息					
刊 名	订购数量	挂号(3 元/期,合订本只收 3 元)			
		☐ 需要 ☐ 不需要			
		☐ 需要 ☐ 不需要			
		☐ 需要 ☐ 不需要			
付款金额:杂志费用 ¥_____元 挂号费用 ¥_____元 总计费用 ¥_____元 ☐ 邮局 ☐ 银行					
备注说明:_____					
特别提醒:价格含平信邮寄费,平信邮寄有丢失现象,为确保您安全的收到杂志,建议选择挂号邮寄。					
发票信息					
发票抬头	收 件 人				
寄送地址	邮 编				
邮局汇款		银行汇款			
收款人:中国防痨杂志编辑部		收款人:《中国防痨杂志》期刊社(请务必加书名号)			
地 址:北京市西城区东光胡同 5 号		开户行:工商银行永定门分理处			
邮 编:100035		账 号:0200001519217904993			