

选择耐多药结核病化疗方案的若干问题

唐神结 刘一典 张占军 肖和平 万利亚

【摘要】 介绍 MDR-TB 化学治疗方案设计的基本原则、抗结核药物组成、化疗药物的使用频次及剂量、化疗方案疗程、化疗方案的推荐及化疗方案的调整等,供广大同道借鉴。

【关键词】 结核/药物疗法; 结核, 抗多种药物性/药物疗法; 临床方案

Issues in selection of treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis TANG Shen-jie*, LIU Yi-dian, ZHANG Zhan-jun, XIAO He-ping, WAN Li-ya. * Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute, Beijing 101149, China

Corresponding authors: XIAO He-ping, Email: xiaoheping_sars@163.com; WAN Li-ya, Email: wanlycata@sina.cn

【Abstract】 The following topics relate to the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) were discussed in this paper: the essential principles for the design of treatment regimens, selection of the anti-tuberculosis drugs, frequency and dosage of the use of anti-tuberculosis drugs, duration of the treatment regimens, the recommended treatment regimens and the adjustment of treatment.

【Key words】 Tuberculosis/drug therapy; Tuberculosis, multidrug-resistant/drug therapy; Clinical protocols

耐多药结核病(multidrug resistant-tuberculosis, MDR-TB)是最引人注目也是研究最多最活跃的一种耐药结核病^[1]。自 1990 年美国发现 MDR-TB 以来至今已整整 24 年,在 20 余年的时间里,有关该方面的研究文献多达 5000 余篇,内容覆盖了 MDR-TB 的发生、发展、传播、预防和控制、诊断与治疗等方面。MDR-TB 的危害不言而喻,MDR-TB 的防治困难重重。MDR-TB 的治疗还是存在着疗程长、治愈率低、不良反应大、费用高等问题。目前,MDR-TB 的化疗方案研究取得了不少的进展^[2-4]。然而,临床上 MDR-TB 化疗方案的制定和更改较为随意的现象也比较普遍。因此,规范地制定 MDR-TB 化疗方案并很好地实施显得尤为重要。

一、MDR-TB 化疗方案设计的基本原则^[5-8]

(1)对耐药结核病患者应进行早期诊断和及时治疗。(2)根据患者的用药史、耐药 Mtb 菌株的流

行情况,以及可供选用的药物设计化疗方案。(3)化疗方案中应含有 4 种有效或可能有效的核心药物。按照 WHO 推荐的 5 组抗结核药物顺序选药,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才考虑从第 5 组药物中选择用药。(4)同一类药物不能联合使用,例如注射类抗结核药物、氟喹诺酮类药物等。(5)关于交叉耐药问题。利福霉素类药物之间的交叉耐药基本上是完全性,若对利福平耐药时,建议不用利福喷丁和利福布汀。关于氟喹诺酮类药物,研究显示,在 MDR-TB 中氧氟沙星的耐药率最高,其次为莫西沙星,而左氧氟沙星的耐药率最低,因此,若对氧氟沙星耐药,可考虑选用大剂量左氧氟沙星(800~1200 mg/d)。具完全性双向交叉耐药的抗结核药物,如氨基糖苷类中的卡那霉素和阿米卡星、硫胺类中的乙硫异烟胺和丙硫异烟胺,以及环丝氨酸和特立齐酮,当其中任一种药物耐药时,不能再选用同组中的另一药物。卷曲霉素为多肽类,和氨基糖苷类药物的交叉耐药性是不完全的,耐卷曲霉素并不一定耐阿米卡星,而耐阿米卡星也不一定耐卷曲霉素。(6)提倡采用全程每日用药法,有条件的地方实施全程督导下的化学治疗管理(DOTS)。吡嗪酰胺、乙胺丁醇、氟喹诺酮类药物尽可能采用 1 次/d 顿服,因为高的血清峰浓度可能达到更好的疗效。其他二线抗结核药物可根据患者的耐受性采用 1 次/d 用药,但为了减少不良反应发

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2014.07.001

基金项目:中国全球基金结核病项目(CHN-S10-G14-T)

作者单位:101149 首都医科大学附属北京胸科医院 北京市结核病胸部肿瘤研究所结核病多学科中心(唐神结);同济大学附属上海市肺科医院结核病中心(刘一典、张占军、肖和平);中国防痨协会秘书处(万利亚)

通信作者:肖和平,Email: xiaoheping_sars@163.com;万利亚,Email: wanlycata@sina.cn

生,习惯上还是将乙硫异烟胺或丙硫异烟胺、环丝氨酸和 PAS 分次服用。(7)及时发现和处理抗结核药物的不良反应。

二、抗结核药物选用原则^[5-8]

1. 在一线口服抗结核药物中可以选用乙胺丁醇和吡嗪酰胺。然而,近年来吡嗪酰胺在 MDR-TB 中的应用引起了广泛的讨论与争议。一些研究显示,尽管吡嗪酰胺能够提高方案中含有氟喹诺酮类药物的 MDR-TB 患者的治疗效果,但在耐氟喹诺酮类药物的 MDR-TB 及 XDR-TB 患者中,吡嗪酰胺的耐药率已达到 51%、93% 和 90% 以上^[3-4,9]。吡嗪酰胺在 MDR-TB 患者中的这种高耐药率使得其在 MDR-TB 尤其是耐氟喹诺酮类 MDR-TB 以及 XDR-TB 的治疗作用已大大降低,因此,应尽快开展吡嗪酰胺的耐药性检测,根据其药物敏感性试验(drug susceptibility testing, DST)的结果考虑选用与否。

2. 根据 DST 结果和既往使用情况,可选用 1 种抗结核注射药物。WHO 指南指出,在二线抗结核注射剂中孰优孰劣尚不能确定,考虑到价格低廉,往往优先选择卡那霉素,而阿米卡星可以替代卡那霉素使用。WHO 报告显示,如果患者对卡那霉素耐药,采用卷曲霉素依然有效。阿米卡星和卷曲霉素均可用于 MDR-TB 治疗。

3. 根据 DST 结果和既往使用情况,可选用 1 种氟喹诺酮类药物。氟喹诺酮类药物在 WHO 指南及我国指南中均作为 MDR-TB 治疗的首选药物,然而,其证据等级却很低,支持其应用的依据也不充分。有研究发现,在 MDR-TB 中氧氟沙星耐药率达 63.33%,莫西沙星耐药率达 43.33%,左氧氟沙星的耐药率最低为 33.3%^[3-4,10]。因此,在 MDR-TB 选药时应谨慎应用氟喹诺酮类药物,其中氧氟沙星不建议作为 MDR-TB 的治疗用药。鉴于 MDR-TB 对氟喹诺酮类药物有如此高的耐药率,建议应开展氟喹诺酮类药物的 DST,根据 DST 结果进行选药。

4. 在口服抑菌二线抗结核药物中,可考虑选用丙硫异烟胺或乙硫异烟胺、环丝氨酸或特立齐酮和对氨基水杨酸。研究显示,在口服抑菌药物中,乙硫异烟胺的治愈率高于环丝氨酸,也高于对氨基水杨酸;然而,对于既往接受过 MDR-TB 治疗的患者,使用乙硫异烟胺的效果较差。从已有的研究来看,对氨基水杨酸的临床效果较差,只有在需要增加一种药品以组成 5 药方案或者乙硫异烟胺或环丝氨酸不能选用或可能疗效不佳时,才推荐使用对氨基水杨酸。

5. 在以上 4 组药物不能组成合理的方案时,可

选用第 5 组中的药物。该组药物被 WHO 列为疗效不确切的药物,但这种观念已受到重大的挑战和质疑。这种挑战和质疑主要来自于这些药物的体外实验和临床研究的结果,其中,令人关注的是利奈唑胺和氯法齐明^[3-4,11]。一系列的研究显示,利奈唑胺和氯法齐明在体外研究及临床研究中均显示了良好的抗结核作用。因此,若条件允许可推荐用于 MDR-TB 治疗的重要组成药物。

三、化疗药物的使用频次及剂量^[5-8]

关于化疗药物的使用频次及剂量,WHO 在《耐药结核病规划管理指南 2008 紧急版》中推荐:吡嗪酰胺、乙胺丁醇、氟喹诺酮类药物采用 1 次/d 给药;其他二线药物也可采用 1 次/d 给药,但为了减轻其不良反应,可以采用分次给药;药物根据体质质量而定,大多数药物一开始就足量使用,环丝氨酸、乙硫异烟胺、PAS 可在 2 周内加至足量。我国《耐药结核病化学治疗指南(2010 年)》^[8]推荐全程化疗采用每日用法;为减少二线口服药的胃肠道反应,提高患者的可接受性,可采用一日量分次服用法;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。一些学者研究认为,在 MDR-TB 患者的抗结核治疗中推荐每日服用常规剂量的药物,而非间歇用药。对于视神经毒性及肾毒性发生率较高的患者,尤其是 60 岁以上的老年患者及肾功能不全的患者(肌酐清除率为 30~60 ml/min),二线注射类药物可减为每周 5 次,这样同样具有杀菌的效果;当患者肾功能显著下降时(肌酐清除率 <30 ml/min),二线注射类药物、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、环丝氨酸,以及左氧氟沙星可以减为每周 3 次,不需要改变每次给药的剂量。国外学者推荐,大剂量左氧氟沙星(800~1200 mg/d)是治疗 MDR-TB 的首选。关于利奈唑胺的剂量,文献报道不一。国外研究显示,利奈唑胺每日剂量 ≤600 mg 和 >600 mg 取得了相同的治疗效果。有作者推荐,开始时可给予利奈唑胺每日 1200 mg,分 2 次服用;4~6 周后减少至每日 600 mg,顿服;4~6 个月后可改为 600 mg/次,隔日 1 次顿服。利奈唑胺的总疗程可达 6~12 个月,必要时还可更长^[3-4,12]。

四、化疗疗程^[5-8]

关于 MDR-TB 的化疗疗程,基于质量不高的临床证据,WHO《耐药结核病规划管理指南(2011 更新版)》^[6]推荐:MDR-TB 患者的化疗疗程为 20 个月,其中强化期为 8 个月,巩固期 12 个月。我国《耐药结核病化学治疗指南(2010 年)》^[8]建议:MDR-TB 患者的化疗疗程为 24 个月,其中强化期为 6 个月,

巩固期 18 个月。来自孟加拉国的一项研究结果显示,9 个月和 15 个月化疗方案治疗初治 MDR-TB 患者取得了平均 78.3% 治疗成功率^[13]。当然,这种短程化疗方案的有效性尚需进一步进行评估。总体来看,确定 MDR-TB 患者最适宜的化疗总疗程,以及二线注射类药物在 MDR-TB 患者和 XDR-TB 患者中的使用时间还需要进一步深入研究。

五、化疗方案的推荐^[5-8]

(一) 标准化方案

1. 低耐药地区: 6SZEFPtoPAS/18ZEFPtoPAS。

2. 中耐药地区: 6AmZFQtoPASCs/18ZFQtoPASCs。

3. 高耐药地区: 6CmFQtoPASCsCfz/18FQtoPASCsCfz。

(二) 个体化方案

1. 耐 HR: 6SZEFPtoPAS/18ZEFPtoPAS。

2. 耐 HRS: 6Am(Cm) ZEFQtoPAS/18ZEFQtoPAS。

3. 耐 HRE: 6S(Am/Cm) ZFQtoPASCs/18ZFQtoPASCs。

4. 耐 HRZ: 6S(Am/Cm) EFQtoPASCs/18EFQtoPASCs。

5. 耐 HRSZ: 6Am(Cm) EFQtoPASCs/18EFQtoPASCs。

6. 耐 HRSE: 6Am(Cm) ZFQtoPASCs/18ZFQtoPASCs。

7. 耐 HRSZE: 6Am(Cm) CfzCsFQtoPASZ/18CfzCsFQtoPASZ。

注: 抗结核药物缩写参见我国《耐药结核病化学治疗指南(2010 年)》^[8]。本表所列耐药种类虽仅限于耐一线抗结核药物,对于耐二线抗结核药物者,可参考上述原则,选用合适的抗结核药物制定与之相匹配的化疗方案。阿米卡星(Am)、卷曲霉素(Cm)、氟喹诺酮类药物(FQ)、丙硫异烟胺(Pto)、环丝氨酸(Cs)、对氨基水杨酸钠(PAS)、氯法齐明(Cfz)。

(三) 经验性化疗方案的制定至少需要经过结核病防治专家集体讨论认可

从现有的研究结果来看,在疗效方面,个体化治疗方案可能略优于标准化治疗方案,还可以避免患者使用可能已经耐药、不良反应多又价格昂贵的药物。但个体化治疗方案所需费用较大,对实验室的要求也较高,很难在大多数中低收入国家推广实施;标准化治疗方案所需费用相对较低,也便于管理,但在二线抗结核药物耐药程度较高的地区很难制定出

一套适合于所有患者的标准化治疗方案。因此,这两种治疗方案各有利弊,关键是如何对这些治疗方案进行规范化的实施与管理,如何更好地贯彻 DOTS 和 DOTS-Plus。根据 WHO 最新指南和大多学者的研究结果,我们建议在很少使用二线抗结核药物的地区,Mtb 对其大多较为敏感,推荐直接使用标准化治疗方案;对于只接受过一线抗结核药物治疗的 MDR-TB 患者也推荐采用标准化方案,一方面易于管理,另一方面还可明显降低医疗费用;而对于二线抗结核药物使用较为广泛,又有条件进行药敏试验的地区,可采用经验化和个体化治疗相结合的治疗模式^[5-8,14-16]。

六、化疗方案的调整^[1,3-4,6-8]

耐药结核病尤其是 MDR-TB 的化疗方案什么时候更改? 如何更改? 是广大结核病防治医生所关心的问题,也是临床工作中所遇到的难题。关于这一问题国内外专家、学者没有统一的观点,也没有统一的标准和规范。笔者根据一些文献结合自己的经验提出如下建议。

(一) 化疗方案调整时机

1. 治疗失败与化疗方案调整: 经原耐药结核病化疗方案治疗失败,2013 年 WHO 在《结核病定义和报告框架(2013 版)》^[17] 对耐药结核病的治疗失败进行了定义。MDR-TB 患者由于以下原因需要终止治疗或永久性更改方案(更换 2 种以上药物),包括强化期(8 个月)结束时痰菌不能阴转、痰菌阴转后在巩固期痰菌又复阳、发现氟喹诺酮类及注射类药物耐药的证据,以及出现药物不良反应等,列为治疗失败。

2. 其他因素与化疗方案调整: (1) 原方案与此后的多次药敏试验结果(必须明确该结果是可靠的)存在明显不一致时,且经治疗后效果不佳但未达到失败的标准。(2) 发生严重的药物不良反应,患者无法坚持原方案治疗者。(3) 患者依从性、耐受性差,不能坚持应用某些药物。

(二) 化疗方案如何调整

1. 完全调整: 结合国内外资料,将超过 2 种以上抗结核药物的更改定义为完全调整。在原耐药结核病化疗方案治疗失败时,或原方案与此后的多次 DST 结果(必须明确该结果是可靠的)存在明显不一致时,建议对原有的抗结核治疗方案进行完全更改。按照耐药结核病的化疗原则和选药依据对抗结核药物进行重新选用,组成新的耐药结核病化疗方案。

由于二线抗结核药物或多或少会引起肝脏损

伤,因此当患者出现严重抗结核药物性肝损伤时,应先停用所有抗结核药物,进行保肝治疗。在重新给予抗结核治疗时,应根据患者相关情况、DST 结果并考虑患者肝功能情况重新选用抗结核药物组成新的耐药结核病化疗方案。

2. 部分调整:结合国内外资料,将 1~2 种抗结核药物的更改定义为部分调整。(1)由于患者对某种抗结核药物过敏时,可停用该抗结核药物,化疗方案中的其他药物继续应用;一般来说,无需再加用药物。(2)出现其他严重药物不良反应如肾功能损伤等,且仅考虑为方案中的个别药物所致者,建议停用相关药物,化疗方案中的其他药物继续应用;一般来说,无需再加用药物。(3)患者依从性差,由于药物不良反应或患者本身原因不能耐受某种药物(如注射类药物)时,可以考虑间歇使用,或肌内注射与静脉滴注交替使用。(4)在以上几种情况下,若需要停用 2 种抗结核药物时,如继续原方案中的药物治疗,将由于药物数量减少造成有效药物减少;因此,若不加用抗结核药物将影响疗效。此时,可根据患者情况加用 2 种抗结核药物。若需要停用的药物更多,则需要对原方案进行完全更改。

参 考 文 献

[1] 唐神结. 耐药结核病防治手册. 北京:人民卫生出版社,2009: 75-156.
 [2] 唐神结,肖和平,张青. 耐多药结核病化疗研究的新进展. 中华结核和呼吸杂志,2009,32(8):617-620.
 [3] 中国防痨协会临床专业委员会. 结核病临床诊治进展年度报告(2012). 中国防痨杂志,2013,35(7):488-510.
 [4] 中国防痨协会临床专业委员会. 结核病临床诊治进展年度报告(2011). 中国防痨杂志,2012,34(7):463-471.
 [5] Brigden G, Nyangwa BT, Cros P, et al. Principles for designing future regimens for multidrug-resistant tuberculosis. Bull World Health Organization, 2014, 92(1): 68-74.

[6] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis—2011 update. WHO/HTM/TB/2011. 6. Geneva: World Health Organization, 2011.
 [7] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008. 402. Geneva: World Health Organization, 2008.
 [8] 肖和平. 耐药结核病化学治疗指南(2010 年). 北京:人民卫生出版社, 2011.
 [9] Pierre-Audigier C, Surcouf C, Cadet-Daniel V, et al. Fluoroquinolone and pyrazinamide resistance in multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis, 2012, 16(2): 221-223.
 [10] 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.
 [11] Tang SJ, Zhang Q, Zheng LH, et al. Efficacy and safety of linezolid for the treatment of extensively drug resistant tuberculosis. Jpn J Infect Dis, 2011, 64(6): 509-512.
 [12] 姚岚,唐神结,肖和平,等. 利奈唑胺治疗广泛耐药结核病的临床疗效观察. 中华临床医师杂志(电子版), 2010, 4(12): 2435-2440.
 [13] Van Deun A, Maug AK, Salim MA, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(5): 684-692.
 [14] Laniado-Laborin R, Estrada-Guzman J, Perez H, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in a high-prevalence region through a binational consortium. Int J Tuberc Lung Dis, 2012, 16(5): 610-611.
 [15] Kliiman K, Altraja A. Predictors of poor treatment outcome in multi- and extensively drug-resistant pulmonary TB. Eur Respir J, 2009, 33(5): 1085-1094.
 [16] Cavanaugh JS, Kazenny BY, Nguyen ML, et al. Outcomes and follow-up of patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Orel, Russia, 2002—2005. Int J Tuberc Lung Dis, 2012, 16(8): 1069-1074.
 [17] World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis—2013 revision. WHO/HTM/TB/2013. 2. Geneva: World Health Organization, 2013.

(收稿日期:2014-03-20)
 (本文编辑:范永德)

《中国防痨杂志》协办单位名单

(名单顺序按照协议签署时间排列)

- | | |
|------------------|---------------------------|
| 1. 北京金之路医药科技有限公司 | 5. 沈阳双鼎制药有限公司 |
| 2. 北京结核病控制研究所 | 6. 西安市结核病胸部肿瘤医院 |
| 3. 山东省胸科医院 | 7. 深圳市龙华新区慢性病防治中心(精神卫生中心) |
| 4. 武汉市结核病防治所 | 本刊编辑部 |