

团体标准

T/CHATA 041—2024

利福平耐药结核病治疗规范

Regulation for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis

2024-08-15 发布

2024-08-15 实施

中国防痨协会发布

目 录

前 言 III

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 利福平耐药结核病治疗药物 2

5 利福平耐药结核病治疗方案制定原则 4

6 利福平耐药抗结核治疗方案 5

7 治疗方案调整 6

8 治疗期间监测 7

9 抗结核药物治疗常见不良反应及处理原则 7

10 停止抗结核治疗指征 7

11 治疗转归分类 7

附录 A（资料性）利福平耐药结核病治疗方案选择流程图 9

附录 B（资料性）环丝氨酸使用者心理状态测评表 10

附录 C（资料性）抗结核药物不良反应监测及处理原则 12

参考文献 20

前 言

本文件按照 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国防痨协会、中国疾病预防控制中心、同济大学附属上海市肺科医院等单位共同提出。

本文件由中国防痨协会归口。

本文件起草单位：中国防痨协会、中国疾病预防控制中心、同济大学附属上海市肺科医院、首都医科大学附属北京胸科医院、清华大学附属北京清华长庚医院、中国中医科学院中医临床基础医学研究所、广东省结核病控制中心、浙江省疾病预防控制中心、江苏省疾病预防控制中心、南京市第二医院、湖南省防痨协会、湖南省结核病防治所（湖南省胸科医院）、中国医学科学院阜外医院、广东省人民医院、广东省公共卫生研究院、武汉市金银潭医院、山东省公共卫生临床中心、深圳市慢性病防治中心、深圳市第三人民医院、沈阳市胸科医院（沈阳市第十人民医院）、珠海市第三人民医院、广东惠州职业病结核病防治所、北京市疾病预防控制中心、福建省疾病预防控制中心、山西省疾病预防控制中心、西安市胸科医院、潍坊市第二人民医院、复星医药成员企业沈阳红旗制药有限公司、山西立业制药有限公司、中诺凯琳健康产业（海南）有限公司、海正集团瀚晖制药有限公司。

本文件主要起草人：成诗明、李仁忠、沙巍、周林、初乃惠、高孟秋、王倪、马艳、林明贵、刘剑君、钟球、樊海英、范琳、阮云洲、苏伟、赖晓宇、陈彬、王晓萌、竺丽梅、刘巧、曾谊、白丽琼、徐祖辉、易恒仲、谭云洪、李建涛、周琳、陈亮、黄朝林、聂琦、熊瑜、耿红、余卫业、谭卫国、邓国防、陈禹、黄明星、刘志东、贺晓新、李波、张岚、林淑芳、范月玲、党丽云、韩文革、杨波、陈震、赵鑫、白丹丹、陶刚、蔡智浩、赵静、刘洋。

利福平耐药结核病治疗规范

1 范围

本文件规定了利福平耐药结核病长程治疗方案和短程治疗方案中抗结核药物、治疗方案制定原则、治疗方案调整原则、治疗期间监测、停止治疗指征和治疗转归分类。

本文件适用于各级疾病预防控制中心（结核病防治机构）、结核病定点医疗机构耐药结核病的规范化治疗方案制定和效果评价。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

T/CHATA 010-2021 利福平耐药肺结核诊断流程

3 术语和定义

3.1

利福平耐药结核病 rifampicin-resistant tuberculosis

是指结核病患者感染的结核分枝杆菌体外抗结核药物敏感性试验（DST）证实对利福平耐药的结核病，无论对其他抗结核药物是否耐药。包括利福平单耐药结核病、耐多药、准广泛和广泛耐药结核病。

3.2

利福平耐药结核病长程治疗方案 longer regimen for rifampicin drug-resistant tuberculosis

抗结核治疗疗程一般为 18~20 个月，或痰结核菌培养阴转后继续治疗 15~17 个月的治疗方案。

3.3

利福平耐药结核病短程治疗方案 shorter regimen for rifampicin-resistant tuberculosis

抗结核治疗疗程不超过 12 个月的治疗方案，包括 6 个月的 BPaLM、6~9 个月 BPaL 以及 9~11 个月的短程治疗方案等。

3.4

痰菌阴转 sputum culture/smear reversion

指两次连续痰结核菌培养结果为阴性（每次间隔时间至少 28~30 天）。痰菌阴转日期为第一次阴性培养结果的痰标本采集日期。

3.5

痰菌阳转 sputum culture/smear conversion

指在第一次痰菌阴转后，连续 2 次痰培养结果为阳性（每次间隔时间至少 28~30 天），阳转日期为第一次阳性培养结果的痰标本采集日期。

3.6

杀菌活性 bactericidal activity

抗结核药物常规剂量下，能够杀死正在分裂繁殖的结核分枝杆菌。

3.7

灭菌活性 sterilization activity

抗结核药物常规剂量下，能够杀死低活化或静止期的结核分枝杆菌。

4 利福平耐药结核病治疗药物

4.1 长程治疗方案中不同组别抗结核药物名称与剂量

利福平耐药结核病长程治疗方案，将抗结核药物分为三组。即：A 组、B 组和 C 组。各组药物名称与剂量见表 1。

表 1 长程治疗方案抗结核药物名称与剂量

组别	药物（缩写）	剂量（体重分级）		
		<50kg (mg/d)	≥50kg (mg/d)	最大剂量 (mg/d)
A 组	左氧氟沙星（Lfx）* 莫西沙星（Mfx）*	400~750 400	500~1000 400	1000 400
	贝达喹啉（Bdq）	前 2 周：400mg/d; 第 3 周到第 24 周：200mg 每周 3 次		400
	利奈唑胺（Lzd）	300~600	600	600
B 组	氯法齐明（Cfz）	100	100	100
	环丝氨酸（Cs）* /特立齐酮（Trd）*	500	750	750
C 组	乙胺丁醇（E）	750	750~1000	1500
	德拉马尼（Dlm）	100mg 每日 2 次		
	吡嗪酰胺（Z）	1500	1500~1750	2000

亚胺培南-西司他汀 (Ipm-Cln) * /美罗培南 (Mpm) *	1000mg 每 12 小时 1 次		
阿米卡星 (Am) *	400	400~600	800
链霉素 (S) *	750	750	750
卷曲霉素 (Cm) *	750	750	750
丙硫异烟胺 (Pto)	600	600~800	800
对氨基水杨酸 (PAS)	8000	8000~10000	12000

注：*为该组的同一类药物，组成方案时只能选择一种。

4.2 9~11 个月短程治疗方案中抗结核药物名称与剂量

9~11 个月短程治疗方案药物名称与剂量见表 2。

表 2 9~11 个月短程治疗方案药物名称与剂量

药物名称	体重分级		
	<30kg (mg/d)	30~50kg (mg/d)	>50kg (mg/d)
左氧氟沙星 (Lfx)	500	750	1000
莫西沙星 (Mfx)	400	600	800
氯法齐明(Cfz)	50	100	100
乙胺丁醇(E)	750	750	1000
吡嗪酰胺(Z)	1000	1500	2000
异烟肼 (高剂量) (H)	300	400	600
丙硫异烟胺(Pto)	300	500~600	600~700
阿米卡星 (Am)	400	400~600	600~800
利奈唑胺 (Lzd)	300	300~600	600
贝达喹啉 (Bdq)	前 2 周：200mg，每日一次； 第 3 周到第 24 周： 100mg 每周 3 次	前 2 周：400mg，每日一次； 第 3 周到第 24 周： 200mg 每周 3 次	

4.3 BPaLM 和 BPaL 短程治疗方案中抗结核药物名称与剂量

BPaLM方案包括贝达喹啉、普托马尼、利奈唑胺和莫西沙星四药。BPaL方案包括贝达喹啉、普托马尼和利奈唑胺三药。各药物名称与剂量见表3。

表3 BPaLM和BPaL短程治疗方案药物名称与剂量

药物名称	剂量
------	----

贝达喹啉（Bdq）	前 2 周 400mg/d；之后 200mg 每周 3 次， 或前 8 周 200 mg/d；之后 100mg/d
普托马尼（Pretomanid, Pa）	200mg 每日一次
利奈唑胺（Lzd）	600mg 每日一次
莫西沙星（Mfx）	400mg 每日一次

5 利福平耐药结核病治疗方案制定原则

5.1 长程治疗方案制定原则

5.1.1 综合考虑患者的既往用药史、药物敏感性试验结果和不良反应耐受情况。尽可能选用敏感、安全的药物组成治疗方案。

5.1.2 方案组成需包括杀菌活性和灭菌活性的药物，至少由 3~4 种有效药物组成。

5.1.3 开始治疗时，方案应至少有 4 种可能有效的抗结核药物，首选 3 种 A 组药物和至少 1 种 B 组药物，以保证停用贝达喹啉的情况下继续期仍有至少 3 种可能有效的抗结核药物。

5.1.4 开始治疗时，若方案中只能选择 2 种 A 组药物，则 B 组中的 2 种药物都应纳入。

5.1.5 开始治疗时，若 A 组和 B 组药物不能组成 4 种药物的有效治疗方案，则应当选择 C 组药物组成至少 5 种药物的治疗方案。

5.1.6 长程治疗方案的推荐疗程为 18~20 个月（强化期 6 个月，继续期 12~14 个月），或者强化期治疗期间痰菌阴转后继续治疗 15~17 个月。对于含阿米卡星的长程方案，强化期治疗时间建议为 6~7 个月。

5.1.7 患者病变范围广泛或重度时（是指血行播散性肺结核、骨关节，结核性脑膜脑炎等中枢神经系统结核病），依据药物敏感性试验结果尽量选择 A 组和 B 组药物组成的至少 4 种有效药物的 18~20 个月长程治疗方案。

5.2 短程治疗方案制定原则

短程治疗方案药物组成相对固定，包括具有杀菌活性和灭菌活性的药物。强化期至少由 4 种有效药物组成，继续期至少由 3 种有效药物组成，优先选择 BPaLM 或 BPaL 等短程治疗方案。

5.3 特殊人群的治疗

5.3.1 特殊人群主要包括老年人、儿童、妊娠和哺乳期妇女以及 HIV 感染/艾滋病（HIV/AIDS）、糖尿病、肝脏疾病、肾脏疾病、精神疾病等患者。

5.3.2 治疗方案的制定根据不同的生理状况和合并的相关疾病制定个体化的治疗方案，关注

药物相互作用及不良反应，以不加重原发病为原则。

5.3.3 老年人和儿童要根据化验检查的情况调整药物的剂量，儿童要根据体重调整药物的剂量，老年人要根据年龄、合并症、感染部位、药物耐药的程度制订方案。

5.3.4 妊娠期避免使用氨基糖苷类、丙硫异烟胺等药物，哺乳期妇女建议停止母乳喂养，治疗方案同普通人群，如必须母乳喂养，避免选用影响婴儿的药物，并做好感染控制。

5.3.5 HIV/AIDS 患者应尽快启动抗病毒治疗，不受耐药结核治疗的影响。

5.3.6 有糖尿病并发症的患者，尽量避免应用可能加重糖尿病肾病、视神经炎和末梢性神经炎的药物。

5.3.7 有肝肾疾病的患者应避免使用损伤肝脏和肾脏功能的药物；如需要使用，应酌情调整抗结核治疗方案及用药剂量。

5.3.8 有精神疾病的患者应避免使用环丝氨酸等药物。

6 利福平耐药抗结核治疗方案

以下为推荐的标准治疗方案，如患者不适用推荐的标准治疗方案，可根据上述治疗方案制定原则设计个体化治疗方案。

6.1 治疗方案的选择原则：如果患者适合短程治疗方案，优先选择短程口服治疗方案。利福平耐药抗结核治疗方案选择流程图见附录 A。

6.2 长程治疗方案

6.2.1 氟喹诺酮类药物敏感推荐治疗方案：6Lfx（Mfx）Bdq Lzd（Cs）Cfz /12Lfx（Mfx）Lzd（Cs）Cfz。

6.2.2 氟喹诺酮类药物耐药推荐治疗方案：6 Bdq Lzd Cfz Cs/14 Lzd Cfz Cs。

6.2.3 未获得氟喹诺酮类耐药结果时，先选择2Lfx(Mfx) Bdq Lzd Cfz Cs 方案进行强化期治疗，待2个月获得氟喹诺酮类药物敏感性试验结果后，若氟喹诺酮类药物敏感，调整为4Lfx(Mfx) Bdq Lzd（Cs）Cfz /12 Lfx（Mfx）Lzd（Cs）Cfz 方案进行治疗，总疗程18个月；若氟喹诺酮类药耐药，调整为4Bdq Lzd Cfz Cs/14 Lzd Cfz Cs 方案进行治疗，总疗程20个月。

6.3 短程治疗方案

6.3.1 氟喹诺酮类药物敏感短程治疗方案：9~11个月短程治疗方案：4~6 Bdq(Am) Lfx(Mfx) Cfz Z H（高剂量）Lzd (Pto)E/5 Lfx(Mfx) Cfz Z E；

6.3.1.1 用药方法：优先使用 Bdq，疗程为6个月，如 Bdq 不能使用，可以使用 Am 或 Lzd；当使用 Bdq 时，氟喹诺酮类选择 Lfx；高剂量异烟肼剂量为600mg；用2个月 Lzd 替代4个月 Pto。

6.3.1.2 治疗疗程：治疗分强化期和继续期，如果治疗4个月末痰培养/涂片阳性或临床判定病情加重，强化期可延长到6个月，继续期根据情况可延长一个月；如果治疗6个月末痰培养阳性，判定为失败，转入个体治疗方案进行治疗。

6.3.1.3 适用人群：未接受或接受短程治疗方案中的二线药物治疗不超过 1 个月，并且对氟喹诺酮类敏感的利福平耐药患者（使用 Am 治疗的患者应同时对二线注射药物敏感）

6.3.1.4 排除标准：（1）对短程方案中的任何药物不能耐受或存在药物不良反应；（2）妊娠及哺乳期妇女；（3）血行播散型结核病、结核性脑膜脑炎等中枢神经系统结核病、合并 HIV 感染，或合并肺外结核病。

6.3.2 BPALM 治疗方案：6~9 Bdq Pa Lzd(Mfx)。

6.3.2.1 用药方法：当氟喹诺酮类药物敏感时，优先选择 6BPALM； 对治疗前尚未获得氟喹诺酮类药物敏感性试验结果的患者，也应开始 BPALM 治疗，治疗过程中获得氟喹诺酮类药物敏感性试验结果，如氟喹诺酮类药物敏感，则继续 BPALM 方案，全疗程 6 个月；如氟喹诺酮类药物耐药，停用莫西沙星，继续 BPAL 治疗，全疗程 9 个月。

6.3.2.2 适用人群：既往未使用过或使用贝达喹啉、普托马尼、利奈唑胺不足 1 个月、年龄 15 岁及以上的利福平耐药患者。

6.3.2.3 排除标准：（1）血行播散性肺结核、骨关节，结核性脑膜脑炎等中枢神经系统结核病；（1）妊娠及哺乳期妇女。

7 治疗方案调整

7.1 调整原则

BPALM 方案为标准化方案，一般不做调整。其他方案可进行适当调整，药物和方案的调整必须遵循治疗方案制定原则，并经耐药结核病治疗临床专家组讨论决定。

7.2 调整指征

患者对药物的耐受性差，或发生较为严重的药物不良反应，以及药物敏感试验结果提示对治疗方案内某种药物耐药时应调整治疗方案。

7.3 调整方法

调整方法包括调整药物剂量；选择敏感抗结核药物（避免加用单一药物）；患者治疗不能组合有效治疗方案时，考虑外科及其他治疗手段。

7.3.1 长疗程治疗方案调整：如果出现不良反应经处理后不能缓解或出现新的耐药情况，必须更换治疗方案时，应按照治疗方案制定原则进行调整。通常情况下应按照 A 组、B 组、C 组顺序进行药物选择，如果 A 组和 B 组不能组成 4 种有效药物，需要从 C 组选择两种药物，确保强化期 5 种有效药物，继续期 3 种以上的药物组成有效的化疗方案。例如：贝达喹啉和利奈唑胺可用德拉马尼或者阿米卡星替代等。

7.3.2 短程治疗方案调整：BPALM 治疗方案采用标准治疗方案，不得随意更改方案；4~6 Bdq Lfx(Mfx) Cfz Z H（高剂量）Lzd (Pto)E/5 Lfx(Mfx) Cfz Z E 治疗方案，如果 Bdq 不能使用，可用 Am 或 Lzd 替代，如果不能耐受 Pto、PZA、Cfz，可考虑用 CS 等替代。

8 治疗期间监测

8.1 长程治疗方案监测内容和频率

8.1.1 痰涂片和痰培养：每个月 1 次。

8.1.2 胸部影像学：强化期每 3 个月 1 次，继续期每 3~6 个月 1 次。

8.1.3 血、尿常规：强化期每个月 1 次，继续期每 2 个月 1 次，必要时适当增加监测频率。

8.1.4 肝功能：强化期每个月 1 次，继续期每 2 个月 1 次；对存在肝功能损害高风险的患者，或已出现肝功能损害的患者，可适当增加监测频率。

8.1.5 肾功能：每月 1 次，如出现肾功能异常等情况，增加监测频率。

8.1.6 电解质：每月检测 1 次，使用注射药物或 Q-T 间期延长药物时，增加检测频次。

8.1.7 促甲状腺激素（TSH）：每 3 个月 1 次，对于临床上有甲状腺功能减退症状/体征的患者每月一次。

8.1.8 听力：使用注射等药物时每月检测 1 次。

8.1.9 视野与色视：使用利奈唑胺、乙胺丁醇等药物出现视野与色视等症状，由临床医师确定检查的频率。

8.1.10 体重：强化期每个月 1 次；继续期每 2 个月 1 次。

8.1.11 心电图：服用贝达喹啉、德拉马尼的患者在治疗 1 月内，每 2 周复查 1 次心电图，之后与使用莫西沙星、氯法齐明的患者一样每月复查心电图，服用其他药物出现相关症状时随时检查。

8.1.12 心理评估：使用环丝氨酸等药物导致可能出现精神症状的患者，每月进行心理评估（环丝氨酸使用者心理状态测评表见附录 B）。

8.2 短程治疗方案监测内容和频率

检查项目参照长程治疗方案，检查频次为每月 1 次。有相关症状时须随时检查。

9 抗结核药物治疗常见不良反应及处理原则

药物不良反应的监测能及时发现和处理药物不良反应，是保障耐药结核病患者坚持完成全程治疗的关键环节。抗结核药物不良反应监测及处理原则见附录 C。

10 停止抗结核治疗指征

患者治疗过程中和完成治疗后，有下列情况之一者停止抗结核治疗。

10.1 治愈和完成疗程。符合治疗转归分类中治愈和完成疗程的标准。

10.2 不能组成 3 种有效抗结核药物的治疗方案。

10.3 药物不良反应严重，经积极处理仍无法继续抗结核治疗。

10.4 治疗失败。符合治疗转归分类中治疗失败的标准。

11 治疗转归分类

以痰培养检查作为利福平耐药结核病患者治疗转归判定的主要依据，其判定标准为：

11.1 成功治疗：包括治愈和完成治疗。

11.1.1 治愈：完成规定的治疗疗程，无证据显示治疗失败，而且强化期后最少连续 3 次痰培养阴性，每次至少间隔 28~30 天。BP_aLM 治疗方案需完成规定的治疗疗程，无证据显示治疗失败，而且最少连续 3 次痰培养阴性，其中有一次为治疗结束时，每次至少间隔 28~30 天。

11.1.2 完成治疗：完成规定的疗程，无证据显示治疗失败，但强化期后没有达到连续 3 次痰培养阴性，每次至少间隔 28~30 天。

11.2 治疗失败

出现下列任一原因，治疗终止或治疗方案需要更换至少 2 种抗结核药物：

11.2.1 强化期结束时未出现痰菌阴转。

11.2.2 痰菌阴转后继续期阳转。

11.2.3 对氟喹诺酮类药物或二线抗结核药物注射剂耐药。

11.2.4 出现药物不良反应，需调整两种及以上药物时。

11.3 死亡：治疗过程中由于任何原因导致的死亡。

11.4 失访：治疗中断连续 2 个月或以上。

11.5 未评估：未登记治疗转归。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/755230321343011341>