

团体标准

儿童耐药结核病的化学治疗规范

Guidelines for chemotherapy among children with drug-resistant tuberculosis

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 儿童耐药结核病化学治疗对象.....	1
5 儿童耐药结核病化学治疗药物.....	2
6 儿童耐药结核病化学治疗方案.....	2
7 儿童抗结核药物不良反应的监测与处理.....	4
附录 A（资料性附录）耐药结核病定义.....	5
附录 B（规范性附录）儿童耐药结核病抗结核治疗药物及用药剂量.....	6
附录 C（资料性附录）耐药结核病治疗转归.....	7
附录 D（规范性附录）抗结核药物不良反应监测表.....	8
附录 E（规范性附录）不良反应可能相关的抗结核药物及处理.....	9
参考文献.....	13

前言

本文件为儿童耐药结核患者的化学治疗提供规范及标准,为临床儿童耐药结核病制定合理的化学治疗方案提供依据,包括药物种类、剂量,适用情况及注意事项等提供参考。

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。

本文件起草单位:沈阳市第十人民医院/沈阳市胸科医院、首都医科大学附属北京儿童医院、湖南省胸科医院、四川大学华西第二医院、重庆儿童医院、北京胸科医院、中国疾病预防控制中心、上海市疾病预防控制中心、昆明市第三人民医院、昆明儿童医院、西安胸科医院、保定儿童医院、天津儿童医院

本文件主要起草人:陈禹、申阿东、白丽琼、万朝敏、朱渝、许红梅、黄海荣、李仁忠、沈鑫、黄瑛、王艳春、刘晓梅、漆云、陆宇、王玉梅、毕晶、焦伟伟、孙琳、徐勇胜

本文件为首次发布。

儿童耐药结核病的化学治疗规范

1 范围

本文件规定了儿童耐药结核病化学治疗的规范及标准。

本文件适用于各级儿童医院、综合医院儿科和结核病专科医院儿科。

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。凡是注明日期的引用文件，仅注明日期的版本适用于本文件，凡是不注明日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

WS 196-2017 结核病分类

中国结核病预防工作控制技术规范（2020年版）

中国结核病防治工作技术指南（2021年版）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 儿童 children

18岁以下人群

3.2 儿童耐药结核病

儿童结核患者感染的结核分枝杆菌(*Mycobacteria tuberculosis*, MTB)在体外被证实一种或多种抗结核药物存在时仍能生长。耐药结核病分为利福平敏感耐药结核病（单耐药结核病、多耐药结核病）和利福平耐药结核病（利福平耐药结核病、耐多药结核病、准广泛耐药结核病、广泛耐药结核病）。耐药类型见附录A。

3.3 儿童重症结核病

儿童重症结核病指胸部影像学表现为空洞，粟粒结核或者双侧广泛肺实质病变的肺结核，或除淋巴结结核（外周淋巴结结核或无压迫的孤立胸内淋巴结结核）以外的肺外结核。

4 儿童耐药结核病化学治疗对象

包括确诊儿童耐药结核病病例和临床高度疑似儿童耐药结核病病例。确诊病例需及时启用耐药方案治疗；临床高度疑似病例需对多种类型样本及多次进行快速耐药检测，以谨慎评

估耐药可能性；同时充分权衡耐药结核病治疗的利弊（药物不良反应和耐药结核病不治疗的风险）决定是否给予耐药方案治疗。

4.1 确诊病例：在确诊结核病基础上，体外DST或MTB核酸检测明确Hr-TB, RR-TB, MDR-TB, pre-XDR-TB或XDR-TB等患儿。

4.2 临床高度疑似病例：在临床确诊结核病基础上，符合以下任何一项即应考虑（1）与耐药结核病患者密切接触；（2）与因结核病死亡、治疗失败或治疗依从性差的结核病患者密切接触；（3）一线抗结核药物治疗2-3个月后，且治疗依从性良好，而临床症状没有改善（包括症状持续存在、体质重不增、涂片或培养持续呈阳性）的患儿；（4）在过去12个月内接受一线抗结核治疗复发者，或对抗结核治疗依从性差或治疗失败的患儿。

5 儿童耐药结核病化学治疗药物

根据2020年WHO耐药结核病的推荐意见以及药物的有效性、安全性和可及性，将耐药结核病治疗药物分为A、B、C 3组，其药物名称及用药剂量（见附录B）。

6 儿童耐药结核病化学治疗方案

6.1 治疗原则

6.1.1 对儿童耐药结核病的治疗应遵循早期、适量、联合、规律、全程的治疗原则。

6.1.2 根据不同年龄组（<3岁、3-6岁、≥6岁）及不同氟喹诺酮类药物耐药特征制定RR-TB/MDR-TB/pre-XDR-TB/XDR-TB治疗方案。如果儿童无药物敏感性试验（drug susceptibility testing, DST）结果，应根据最可能来源病例的DST结果进行治疗。

6.1.3 根据年龄和体质量，确定用药剂量。应尽可能足量使用，并每月评估体质量，给药剂量应根据体质量变化进行调整。

6.1.4 全疗程应接受直接面视下督导治疗（directly observed treatment, DOT），或与DOT具有相同效力的随访和督导模式。

6.1.5 对所有纳入耐药结核病治疗的患儿，进行抗结核药物安全性监测和管理（active TB drug safety monitoring and management, aDSM），及时发现并处理抗结核药物的不良反应。

6.2 利福平敏感耐药结核病的化学治疗方案

6.2.1 异烟肼单耐药结核病

推荐6个月利福平（Rifampicin, R）、乙胺丁醇（Ethambutol, E）、吡嗪酰胺（Pyrazinamide, Z）、左氧氟沙星（Levofloxacin, Lfx）方案治疗（6~9R-Z-E-Lfx）。所有确诊为Hr-TB或等待药敏试验结果但高度怀疑Hr-TB的患儿（如确诊为Hr-TB患者的密切接触者）立即启动该方案。无明确证据显示在Hr-TB患者治疗方案中增加异烟肼剂量后可获益或有害。若检测

到 inhA 突变和缺乏 katG 突变，增加异烟肼剂量可能有效，因此可考虑采用 15mg·kg⁻¹·d⁻¹ 剂量。

6.2.2 多耐药结核病

强化期至少选择 4 种可能有效的一线 and 二线口服抗结核药物、巩固期至少 3 种可能有效的一线 and 二线口服抗结核药物。总疗程一般为 9-12 个月。重症多耐药结核病其疗程可延长至 18 个月。

6.3 利福平耐药结核病（RR-TB、MDR-TB、pre-XDR-TB）的化学治疗方案

6.3.1 药物选择原则：A 组和 B 组药物是全口服化学治疗方案的核心药物及重要基础。①强化期至少由 5 种药物组成，优先选用全部 A 组 3 种药物（左氧氟沙星或莫西沙星任意一种，利奈唑胺和贝达喹啉）和全部 B 组 2 种药物（环丝氨酸或特立齐酮任意一种，氯法齐明）；若 A 组和 B 组药物不足以组成有效方案，则应该选择 C 组药物作为补充。②口服药优先于注射剂。③在使用碳青霉烯类药物时需添加克拉维酸，如阿莫西林-克拉维酸，但其不能单独算作一种药物，也不能单独使用。

6.3.2 治疗方案：根据不同年龄组（<3 岁、3-6 岁、≥6 岁）和对氟喹诺酮类（fluoroquinolone, FLQ）药物是否耐药进行制定，见表 1。对于 XDR-TB 患者，则根据患者的耐药检测结果，采取个体化长程全口服治疗方案，原则上强化期至少包括 5 种有效或可能有效的药品，总疗程为 30 个月。

表 1 RR-TB、MDR-TB、pre-XDR-TB 的化疗方案

年龄分组	FLQ 耐药情况	治疗方案
<3 岁	FLQ 敏感 (RR/MDR-TB)	6Lfx/Mfx-Lzd-Cfz-Cs ± (Dlm, PAS, Pto)/12-14Lfx/Mfx-Cfz-Cs ± (PAS, Pto)
	FLQ 耐药 (pre-XDR-TB)	6Lzd-Cfz-Cs ± (Dlm, PAS, Pto)/12-14Cfz-Cs ± (PAS, Pto)
3-6 岁	FLQ 敏感 (RR/MDR-TB)	6Lfx/Mfx-Lzd-Cfz-Cs ± (Dlm, PAS) /12-14Lfx/Mfx-Cfz-Cs ± PAS
	FLQ 耐药 (pre-XDR-TB)	6Lzd-Cfz-Cs-Dlm ± (PAS, Pto) /12-14Cfz-Cs ± (PAS, Pto)
≥6 岁	FLQ 敏感 (RR/MDR-TB)	6Bdq-Lfx/Mfx-Lzd-Cfz ± (Cs, Dlm) /12-14Lfx/Mfx-Cfz ± Cs
	FLQ 耐药 (pre-XDR-TB)	6Bdq-Lzd-Cfz-Cs ± (Dlm, PAS) /12-14Cfz-Cs ± PAS

注：lfx 优先于 Mfx；H、E（用于 3 岁以上可正确表达症状儿童）在证实其药物敏感的情况下可以纳入方案；按以上原则不足以组成有效方案时，若无禁忌症，添加 Z 组成 5 药方案。

6.3.3 治疗疗程：总疗程为 18~20 个月。强化期 6 个月，巩固期 12~14 个月。可根据患儿的治疗反应、疾病严重程度、营养状况、免疫功能状况调整疗程，建议痰培养转阴后继续治疗 15~17 个月。

6.3.4 儿童二线抗结核药物的注意事项

Bdq 延长使用指征：（1）治疗反应欠佳；（2）存在其他药物发生不良反应的风险；（3）停用 Bdq 后无法组成有效方案时。6 岁以上患儿对 Bdq 耐受良好、治疗过程中能够进行密切监测且充分知情同意的基础上，由专家组评估符合以上指征时，可考虑适当延长 BDQ 使用。

Dlm 是 3-6 岁耐药儿童的首选药物，<3 岁儿童年龄组 Dlm 可作为长程治疗方案的一部分。

Lzd 在儿童中的最佳剂量和疗程尚未明确，耐受性良好的情况下，强化期 6 个月使用。病情严重者可延长或全疗程使用。发生毒性反应或不能耐受时，酌情减量或停用，尽可能足量使用 2 个月以上。

Mfx 联合 Bdq、Dlm、Cfz 使用时，可增加 Q-Tc 间期延长的风险，方案中尽量使用 Lfx。

使用易发生胃肠道不良反应药物 Pto、口服 PAS 和 Cs 时，可采用从低剂量逐步递增的方法，并在 3 周内达到足量。

6.3.5 治疗转归

参见附录 C

7 儿童抗结核药物不良反应的监测与处理

7.1 不良反应的监测内容和方法

见附录 D。

7.2 不良反应可能相关的抗结核药物及处理

见附录 E。

附录A

(资料性附录)

耐药结核病定义

A.1 异烟肼单耐药结核病 isoniazid-monoresistant tuberculosis, Hr-TB

结核分枝杆菌对利福平敏感、异烟肼耐药。

A.2 多耐药结核病 poly-resistance tuberculosis, PDR-TB

结核分枝杆菌对一种以上的一线抗结核药物耐药，但不包括对异烟肼、利福平同时耐药

A.3 利福平耐药结核病 rifampicin resistance tuberculosis, RR-TB

结核分枝杆菌对利福平耐药，无论对其他抗结核药物是否耐药。

A.4 耐多药结核病 multidrug-resistance tuberculosis, MDR-TB

结核分枝杆菌对包括异烟肼、利福平同时耐药在内的至少二种以上的一线抗结核药物耐药。

A.5 准广泛耐药结核病 pre-extensive drug resistance tuberculosis, Pre-XDR-TB

符合MDR/RR-TB定义，同时对任意氟喹诺酮类药品（包括左氧氟沙星、莫西沙星）耐药的MTB菌株引起的结核病。

A.6 广泛耐药结核病 extensively drug-resistance tuberculosis, XDR-TB

符合MDR/RR-TB的定义，同时对任意氟喹诺酮类药品及至少一种其他的A组药品(贝达喹啉、利奈唑胺)耐药的MTB菌株引起的结核病。

附录B

(规范性附录)

儿童耐药结核病抗结核治疗药物及用药剂量

	药物名称	每日用药剂量	每日最大剂量(mg)	备注
A组	左氧氟沙星 (Levofloxacin, Lfx)	15~20mg/kg	1000	
	莫西沙星 (moxifloxacin, Mfx)	10~15mg/kg	400	< 6 个月的患儿使用 10mg/kg
	贝达喹啉 (Bedaquiline, Bdq)	15~29kg 的儿童: 最初2周 200mg 口服, 每日 1 次; 之后改为每 次 100mg, 每周 3 次, 持续 22 周 >20kg 的儿童: 最初 2 周 400mg 口服, 每日 1 次; 之后改为每次 200mg, 每周 3 次, 持续 22 周	-	仅用于>5 岁的儿童
	利奈唑胺 (Linezolid, Lzd)	≤15kg 的儿童: 15mg/kg >15kg 的儿童: 10~12mg/kg	600	
B组	氯法齐明 (Clofazimine, Cfx)	2~5mg/kg	100	如单片给药剂量较高, 可 采用隔天给药 1 次
	环丝氨酸 (Cycloserine, CS) 特利齐酮 (Terizidone, Trd)	15~20mg/kg	1000	
C组	乙胺丁醇 (Ethambutol, E)	15~25mg/kg	-	
	德拉马尼 (Delamanid, Dlm)	3~5 岁: 25mg, 每日 2 次 6~11 岁: 50mg, 每日 2 次 12~17 岁: 100mg, 每日 2 次		仅用于 2 岁以上的儿童
	吡嗪酰胺 (Pyrazinamide, Z)	30~40mg/kg	-	
	美罗培南 (meropenem, Mpm)	20~40mg/kg, 静脉滴注, 每 8 小 时 1 次	-	与克拉维酸同时使用
	阿米卡星 (Amikacin, Am)	15~20mg/kg	1000	
	乙硫异烟胺 (Ethionamide, Eto) 丙硫异烟胺 (prothionamide, Pto)	15~20mg/kg	1000	
	对氨基水杨酸 (P-aminosalicylic acid, PAS)	200~300mg/kg, 分 2 次使用	-	如果耐受, 可以一次给足 剂量

注: 用药剂量除特殊注明外, 其他均为每日剂量; 左氧氟沙星与莫西沙星为同一类药物, 组

成方案时只能选择一种。

附录C

(资料性附录)

耐药结核病治疗转归

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。

C1 良性结局

治愈：基线细菌学检查阳性的患者，按规定完成治疗，有细菌学疗效，无治疗失败的证据。

完成治疗：按照规定完成治疗且不归属于治愈和治疗失败。

治疗成功包括治愈和完成治疗。

稳定治愈：治疗成功者，停药后6月和12月仍存活，无复发。

C2 不良结局

如果符合以下条件，受试者将被视为不良结局：

治疗失败：因以下任一原因需要中止或永久更换抗结核治疗方案（更换≥2种药物）：
缺乏临床疗效和/或细菌学疗效；不良反应；对方案组成药物产生获得性耐药。

死亡：诊断为结核后，在开始治疗前或治疗期间因任何原因死亡。

失访：开始治疗前丢失或治疗连续中断≥2月。

注：细菌学疗效：是指痰菌阴转且无阳转。痰菌阴转：基线细菌学阳性的患者，连续两次痰培养阴性，采样间隔≥7d。痰菌阳转：痰菌阴转后，或无基线细菌学阳性结果的结核患者，连续两次痰培养阳性，采样间隔≥7d。

附录 D

（规范性附录）

抗结核药物不良反应监测表

抗结核药物不良反应监测表

监测项目	监测频率
血常规（血红蛋白、血小板、白细胞） ^a	每月检测 1 次。使用利奈唑胺者开始时每周检测 1 次,以后逐渐过渡到每 2 周检测 1 次、每月监测 1 次或根据症状调整检测频率。
肝功能（天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶） ^a	接受吡嗪酰胺治疗或有肝损伤高危因素和（或）有肝炎症状者，每 2-4 周检测 1 次；并发 HIV 感染者，每 2 周 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物治疗时，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；出现心电图异常（Q-T 间期延长）者，应及时进行复查。
血糖 ^a	使用氟喹诺酮类药物治疗者，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；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和（或）体征者每月检测 1 次
脂肪酶	使用利奈唑胺、贝达喹啉而出现腹痛者，为排除胰腺炎时应该进行检测；使用贝达喹啉者治疗前进行检测
乳酸	使用利奈唑胺或并发艾滋病行抗逆转录病毒药物治疗（ART）者出现乳酸性酸中毒症状时应进行检测
听力测定 ^a	接受注射类抗结核药物者，治疗前及开始治疗后每月检测 1 次；每次访视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，需要进行重复检测
心电图 ^a	使用贝达喹啉者于治疗开始前即进行检查，以后在治疗第 2、4、8、12 周分别进行 1 次复查；并发心脏功能、甲状腺功能减退或发生电解质紊乱者，应增加检测频率
心理咨询 ^a	治疗前即可进行，治疗中需要按照患者病情随时进行；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

附录E

(规范性附录)

不良反应可能相关的抗结核药物及处理

不良反应类型		可疑抗结核药物	处理
视觉系统	视神经炎	Lzd, Pto, H、E	① 眼科医生评估和处理, 视病情酌情停用相关药物, 多可改善。 ② 视神经炎, 立即停用 Lzd, 且方案中不再重新纳入 Lzd。
	视乳头水肿		
	视物模糊		
	视力下降		
肝胆系统	肝酶升高	Z, H, Cfz, Pto, FQ, Bdq	见中国防痨协会团体标准《抗结核药物导致不同级别肝损伤的药物治疗指南》
	高胆红素血症		
	肝衰竭		
血液淋巴系统	贫血	Lzd、Lfx (少见)	① 当白细胞 $\leq 2.0 \times 10^9/L$, 血红蛋白 $\leq 7.9g/dL$, 血小板 $\leq 49 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $\leq 1.0 \times 10^9/L$, 立即停用相关药物, 如 Lzd, 同时考虑输血或应用促红素。 ② 当指标恢复至白细胞 $\geq 3.0 \times 10^9/L$, 血红蛋白 $\geq 9.5g/dL$, 血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 时, 以最小剂量重新试用 Lzd。
	血小板减少		
	白细胞减少		
	粒细胞减少		
神经系统	周围神经病变	Lzd、Cs、FQ、Pto、E	① 首先除外抗结核药品以外的其它原因(如维生素缺乏、HIV、甲状腺机能减退和糖尿病等)。 ② 如考虑与抗结核药物相关, 中度以上不适或需非麻醉类药物镇痛时停用 Cs、高剂量 H 和 Lzd, 同时采取营养神经、止痛等对症治疗。 ③ 如果症状改善, 且停药后难以组成有效的抗结核治疗方案, 考虑重新开始纳入 Cs, 不再重新纳入 Lzd。
	癫痫发作	Pto、Cs、FQ、H	① 一旦发生因药物诱发的癫痫发作包括小发作、大发作和癫痫持续状态, 应立即停用可疑药物, 同时除外中枢神经系统感染, 检测血清电解质水平, 包括钾、钠、碳酸氢盐、钙、镁及氯化物等。使用抗癫痫药物及维生素 B6 (最大剂量 200 mg/d) 控制癫痫发作。

			<p>② 病情稳定后，如果方案中可疑药物不可缺少，可尝试以较低剂量重新引入。</p> <p>③ 抗癫痫（惊厥）药物通常持续应用到抗结核治疗疗程结束或停用可疑药物时。</p> <p>④ 有癫痫病史的患儿应用 Pto、Cs、FQ、H 时发作的风险增加，正在接受抗癫痫（惊厥）治疗且控制良好的患儿不妨碍上述抗结核药物的应用。有癫痫史的患者在接受治疗时发生癫痫（惊厥）的危险性增大。</p>
	头痛	Cs、Bdq、FQ	<p>① 通常为自限性的。维生素 B6 可预防 Cs 的神经毒性作用，每 250mg Cs 对应给予 50mg 维生素 B6 口服。</p> <p>② 轻者予以对症、维生素 B、安定等治疗，可疑药物酌情减量。</p> <p>③ 严重头痛难以忍受者则需停用可疑药物。</p>
精神系统	抑郁	Pto、Cs、H、FQ (少见)	<p>① 抑郁：症状明显时，精神心理科会诊，初期给予抗抑郁治疗（选用 5-HT 再摄取抑制剂，如氟西汀或者类似药物），降低可疑药物的用量或停用可疑药物，不使用 Lzd。</p> <p>② 自杀倾向：一旦发现由抑郁症、焦虑症或其他精神科疾病引发的自杀观念和企图自杀行为，应立即寻求心理科或精神科医生的帮助，进行危机干预和专科治疗。予以住院治疗并进行 24h 监护并停用 Cs，请精神心理科会诊，进行心理咨询及抗抑郁治疗，降低 H、Pto 或 Eto 剂量，直到患者症状稳定。</p> <p>③ 精神病症状：人格分裂或对事实感知缺失的一组症状，可出现幻觉或错觉。轻度症状短暂停用可疑药物（1~4 周），直到精神症状得到控制，最有可能的药物为 Cs，其次为高剂量 H；中、重度症状持续存在，应请精神科会诊，予抗精神病治疗；患者有危及到他人的行为时，应收入精神病房并降低可疑药物的用量或停用可疑药物，增加口服维生素 B6，最大剂量可达 200 mg/d。患者既往精神病史并不妨碍上述抗结核药物的使用，但有增加发生精神症状的可能性。完成治疗后或停用上述可疑药物时，精神症状往往可以逆转。对新出现精神错乱的患者检测血肌酐值，除外肾功能下降引起的血液中环丝氨酸水平升高，导致的精神错乱。</p>
	焦虑		
	精神症状		
	自杀倾向		
	企图自杀		
内分泌系统	甲状腺功能减退	Pto	<p>① 请儿童内分泌科医生会诊确定甲状腺素补充治疗剂量，通常儿童甲状腺替代剂量较成年人高，4-15 岁：4 μg/kg/天（日最大剂量为 200 μg）；1-3 岁：10-15 μg/kg/天（日最大剂量为 200 μg）。每 1-2 月监测 1 次甲状腺功能以调整剂量。</p> <p>② Pto 停药后甲状腺功能减退是可逆的。治疗结束后如甲状腺功能恢复正常，甲状腺激素替代</p>

			治疗可停止。
心血管系统	QTc 间期延长	Cfz, Mfx, Lfx , Bdq, Dlm	<p>① QTc 值（经心率矫正后的 QT）超过 440ms 为 QT 间期延长，有发生心律失常的风险；QTc 值超过 500ms 时发生恶性心律失常的风险大大增加。</p> <p>② QT 间期延长 > 500ms 或有发生尖端扭转性室性心动过速风险者及时停用可疑药物并检查电解质和甲状腺功能。</p> <p>③ 一旦稳定（QTc 间期低于 450ms 且电解质正常），可以重新添加延长 QT 的抗结核药物。</p>
骨骼肌肉系统	关节痛	Z、FQ、Bdq	<p>① 高尿酸血症引起的痛风样关节痛和/或功能障碍，首先调整饮食，不食用引起尿酸增高的高嘌呤食品和/或给予苯溴马隆或嘌呤醇治疗。仍不缓解则需停用可疑药物。</p> <p>② 关节肌肉疼痛患者使用非甾体类抗炎药物对症治疗，降低或停用可疑药物。</p> <p>③ 氟喹诺酮类药物也可引起关节、肌腱疼痛，影响生活质量者须减少用药剂量或停用氟喹诺酮类药物。肌腱断裂者，制动，减轻关节负荷，减量或停用氟喹诺酮类药物。</p>
	关节炎		
	肌痛		
	肌腱病变		
皮肤黏膜系统	色素沉着或减退	Cfz	<p>① 主要由氯法齐明引起，皮肤黏膜着色为其主要不良反应。多于服药 2 周后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。</p> <p>② 停药 2 个月色素逐渐减退，约 1-2 年褪完。食用 Cfz 过程中应减少光照，做好防晒措施。</p>
耳及迷路系统	听力损害	Am	<p>① 每月对听力和平衡觉进行评估，有听力障碍，停止注射或根据病情将给药频率降低到每周两次至三次。</p> <p>② 中度或重度眩晕、耳鸣或前庭障碍，降低给药频率或停止注射剂。</p>
胃肠道症状	恶心呕吐	Z、Lzd、Pto、 Mfx、Bdq、Cfz、 H	<p>① 轻微恶心、呕吐适当改变服药时间，改为餐后或者睡前服用。</p> <p>② 症状严重者，在服用可疑药品前 30min 使用止吐药（甲氧氯普胺或昂丹司琼）或加用中枢性止吐药（格拉司琼、意美，甚至奥氮平），调整可疑药品剂量或停药。持续恶心呕吐至电解质紊乱者停用所有抗结核药物。</p> <p>③ 疑似胃炎、溃疡或呕血时，立即停药，给予抑酸药雷尼替丁或奥美拉唑对症治疗，抗酸药应用时间需考虑对抗结核药物疗效影响。</p>
	腹泻	Z、Lzd、Pto、 FQ	<p>① 长期使用氟喹诺酮类药物及其他广谱抗生素，可引发菌群失调，腹泻、胃胀气等，合并艰难梭菌感染给予万古霉素治疗。</p> <p>② 中重度腹泻需就诊，合并发热或血便者需除外合并消化道出血，发生低血压休克者停用所有</p>

			抗结核药物并住院治疗。
泌尿系统	急性肾损伤	Am、Z	当血肌酐升高超过 26.5umol/L 或为基线时 1.5-2.0 倍时，停用可疑药物直到肌酐恢复基线水平；恢复药物治疗时可降低给药频率或以非肾毒性药物替代。
营养与代谢障碍	高尿酸血症	Z、E	① 无症状者：继续抗结核治疗，监测血尿酸水平变化，减少高嘌呤食物摄入，必要时口服别嘌醇、苯溴马隆。 ② 有关节症状者：多出现关节严重肿胀、皮肤变红及皮温升高应先除外关节感染、自身免疫性疾病等。考虑为 Z 引起急性痛风发作，立即停用 Z。
免疫系统	过敏反应	各种抗结核药品均可能引起不同程度的变态反应	① 轻度的过敏反应（仅表现局限性皮疹）采取对症，抗过敏治疗（扑尔敏口服液，苯海拉明肌注等），避免食用易引起过敏的食品（如：水产品等），注意观察病情变化。 ② 重症过敏反应，如过敏性休克、疱疹性皮炎（剥脱性皮炎）、血小板严重减少、药物热等，立即停用所有药品，住院抢救治疗、建立静脉通道、补液促进药品排泄、采用糖皮质激素以及抗组胺药物抗过敏治疗。 ③ 患者从严重过敏状态完全恢复正常后，逐一试用治疗药物，从最不易引起过敏反应的药物开始，对高度可疑的过敏药物原则上不推荐再次使用。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 结核病分类(WS196—2017)[J]. 2018.
- [2] 中国结核病预防控制工作技术规范(2020版). (国卫办疾控函[2020]279号).
- [3] T/CHATA 015—202, 儿童结核分枝杆菌潜伏感染检测和预防性治疗[S].
- [4] WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: Treatment - Drug-resistant tuberculosis treatment [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020.
- [5] WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019.
- [6] Schaaf H S . Diagnosis and Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Practical Approach[J]. The Indian Journal of Pediatrics, 2019.
- [7] 肖和平. 耐药结核病化学治疗指南(2019年简版)[J]. 中国防痨杂志, 2019(10).
- [8] 中华医学会结核病学分会. 中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(10):733-749.
- [9] 初乃惠, 聂文娟. 耐药肺结核全口服化学治疗方案中国专家共识(2021年版)[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(9):8.
- [10] 焦伟伟, 申阿东. 儿童结核病药物治疗现状及进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(10):6.
- [11] 范琳, 肖和平. 耐药结核病化疗过程中药品不良反应处理的专家共识[J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(6):13.
- [12] 刘洋, 万朝敏. 儿童抗结核药物不良反应及处理对策[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(10):5.
- [13] World Health Organization treatment outcome definitions for tuberculosis: 2021 update
Nguyen
Nhat Linh, Kerri Viney, Medea Gegia, Dennis Falzon, Philippe Glaziou, Katherine Floyd, Hazim Timimi, Nazir Ismail, Matteo Zignol, Tereza Kasaeva, Fuad Mirzayev European Respiratory Journal 2021 58: 2100804; DOI: 10.1183/13993003.00804-2021