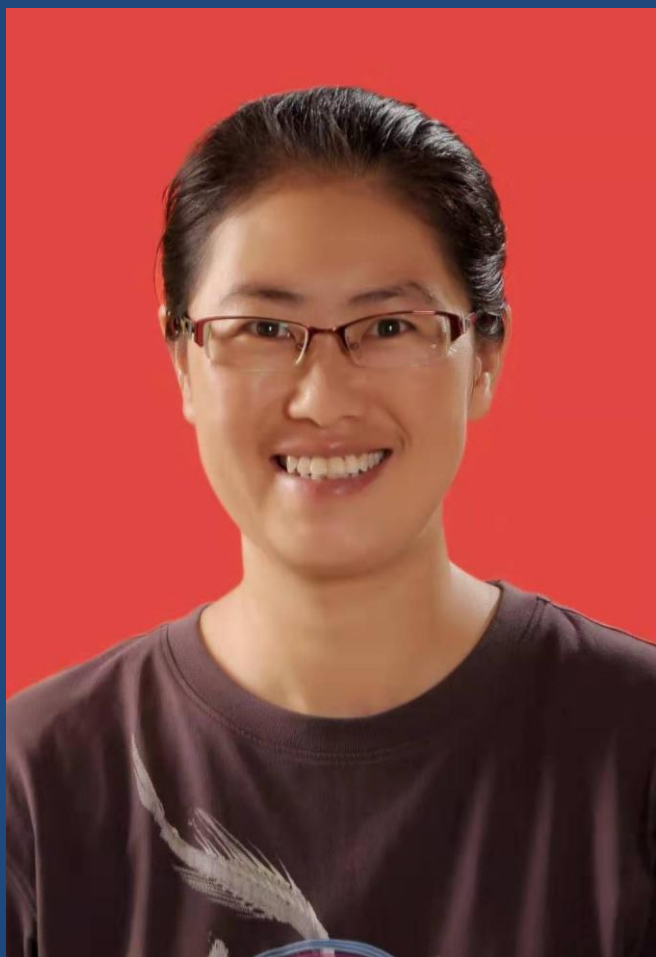


妊娠合并结核病的治疗

运城市第二医院结核科杨丽娜



杨丽娜，女，主治医师，自2005年至今一直在运城市第二医院结核科从事一线临床工作，对各种肺结核及其它呼吸系统疾病的诊治、结核性脑膜炎的救治经验丰富，尤其擅长气管、支气管结核的诊断及镜下冷冻、电凝、电切、球囊扩张等治疗。曾在同济大学附属上海市肺科医院心肺循环中心、气管镜室进修学习；曾在首都医科大学附属北京胸科医院气管镜室进修学习。发表相关论文数篇。

妊娠合并结核病的现状

- 孕妇结核病发病率我国报道为2%~7%，近年有报道为5.8%
- 死亡率0.8%~11.8%
- 孕妇耐药结核病的发病率？
- 孕妇结核病，因药物不确定性，处理不当，是治疗难点之一

妇女结核病

- 结核病是育龄期妇女的头号杀手，在2015年有51万育龄期妇女死于结核病。
- 目前患结核病可导致围产期死亡率增高6倍。早产和低体重胎儿发生率增高2倍。
- 孕妇患HIV合并结核病使母婴死亡率增高300%。
- 生殖器结核病诊断困难，在结核病高发病率地区是导致不孕不育的重要原因。

POINTS

- 抗结核药品FDA分类，抗结核药物对胎儿风险等级
- 抗结核药物对胎儿形成过程的不良影响
- 目前药物分级选择的参考
- 妊娠合并肺结核的处理程序及耐药的治疗参考
- 试管婴儿前结核病如何预防

妊娠结核的临床表现

- 肺结核患者妊娠时的临床表现：咳嗽、咳痰、低热、盗汗、乏力、食欲不振等表现
- 结核病的症状+妊娠反应



误认为：抗结核药物的不良反应？？？

还需注意重症结核所致的暂时性闭经。

提高警觉！

妊娠合并结核病的治疗

育龄期妇女化疗前，提前告知，避孕！！签字为证



胎儿为药物高风险人群



抗结核药物的疗程、副作用



以往抗结核药物的化疗研究人群不包括孕妇，some未知

抗结核药物风险FDA等级

- A级 目前没有
- B级 EMB 和Amx/Clv（比较安全，经动物实验研究未见对胎儿的危害，无临床对照实验，目前没有得到对孕妇早期有害的证据）
- C级 有多种（仅在动物实验研究时证明有杀胚胎或对胎仔致畸，未在人类研究中证实）

- C级 有多种（仅在动物实验研究时证明有杀胚胎或对胎仔致畸，未在人类研究中证实）
- 一线药物：INH、RFP、PZA
- 注射类抗结核药物：Cm
- 喹诺酮类药物：Lfx、Mfx
- 二线药物：PAS、Pto、Cs
- 其它抗结核药物：Cfz、CLr、Lzd

- D级：Sm、Km、Am 足够证据表明对胎儿有危害性
- X级：目前无

现有抗结核药物风险等级小结



无



EMB
Amx/Clv



Pto PAS
FQ Cs
Cm
Cfz Clr
Lzd



Sm
Km
Am



无



结核菌感染孕妇后对胎儿及新生儿的影响

- 先天性结核的发生

产前：通过脐静脉感染胎盘

胎儿宫内吸入羊水感染

产程：出生时吸入污染物感染

产后：新生儿期间获得性感染

人工流产 → 对孕妇的策略

人工流产会造成患者内分泌紊乱和免疫力降低！

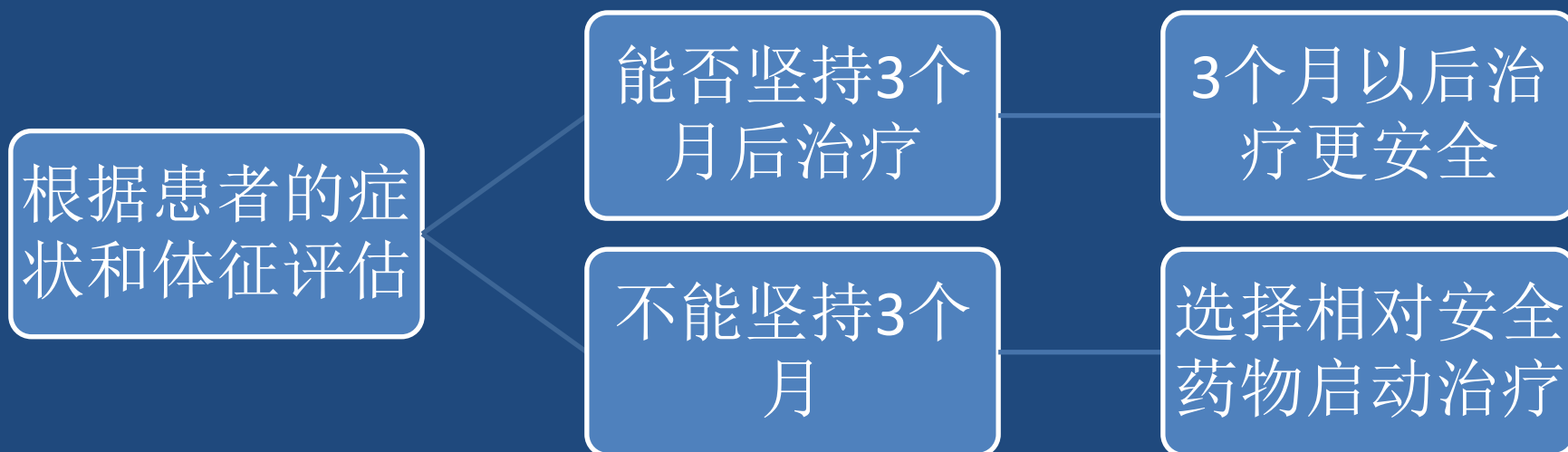
需要抗结核治疗保驾在先

特别不能有活动性子宫等生殖系统结核

要求抗结核治疗稳定

再择期采取人流术，否则易导致血行播散型结核

妊娠合并结核-分段考虑



观察时间 观察项目	妊娠合并肺 结核例数	分娩前治疗 组	分娩后治疗 组	χ^2 值	P值
2011-2018	110	68例	42例		
抗结核药物 治疗转归	一线药物	HE+R+Z	HERZ		
结脑		2.5%	35.7%	25.2	<0.001
血播肺结核		7.4%	47.6%	28.3	<0.001
淋巴结核		5.9%	64.3%	51.7	<0.001
足月分娩		89.7%	38.1%	18.3	<0.001
低体重		17.7%	54.8%	21.7	<0.001
早产		8.8%	47.6%	14.3	<0.001
新生儿死亡		2.5%	14.3%	13.2	<0.001

妊娠合并肺结核对胎儿的影响

- 怀孕期，主要胎儿安全、畸形问题
- 孕妇结核大样本的病例少，长期随访经验有限。
- 首先签署抗结核用药同意书，告知用药对胎儿风险！
- 此期选择药物需非常谨慎！胎儿和孕妇的亲属都要参与权衡利弊

禁用注射剂

可分期选药：H EMB PZA Amx/Clv

妊娠合并结核-分段治疗

- 妊娠结核治疗思路

{	妊娠3个月内	E	Amx/Clv	Z?
	妊娠3个月后	E	H	Z L?
	产后	H	L	E Z

妊娠合并结核选药注意点

- 妊娠期间

禁用氨基糖苷类和卷曲霉素
喹诺酮类？

大量临床研究证实，孕期使用SM可引起17%的胎儿产生听神经损害，造成前庭损失甚至失聪

妊娠合并结核的药物选择(国外文献)

- INH: 有动物畸形
- RFP: 有动物畸形
- PZA: 没有动物致畸性研究和报道，是可用的。
- EMB: 6个在5-12周引产患者，胚胎光学系统评估没有异常
- SM: 它迅速穿过胎盘进入胎儿血液循环和羊水，通常在孕产妇的水平不到50%。应避免在怀孕期间用。
- Eto(Pto): 被视为潜在致畸药物

妊娠合并结核病的治疗（国内文献）

- 抗结核治疗对中晚期妊娠结核病患者婴幼儿生长发育影响（武汉肺科医院2005-2015，随访年龄2月-6岁）
观察：孕12周以后，7例患者随访无异常
其中6例EMB，视力无异常
7例用INH
5例用RFP
4例用PZA，其中1例多耐药用了Lfx和其它二线药物口服
结论：中晚期妊娠结核病抗结核治疗（一线）比较安全

妊娠合并结核病治疗（国内文献）

- 2016年（广东）结核
病合并妊娠116例分析

结论：部分孕妇于孕中、晚期使用了含PZA方案，时间数天至数月不等，新生儿娩出后，均未见明显畸形或是异常。但因提供例数有限，其孕期的安全性问题仍需进一步观察与探讨。

- 2018（广州某院）妊娠合并结核病34例临床分析
- 异烟肼和乙胺丁醇用于妊娠期结核病是安全的，但强调应用INH时加用Vit B6，以免胎儿产生反应迟钝和脑病。

动物实验和孕妇观察（阿莫西林、克拉维酸）

- 结论：对胎儿畸形、后天发育无明显影响。但随机试验表明，妊娠前3个月应用该药与婴儿坏死性小肠-结肠炎相关。

耐多药结核孕妇的治疗

- 二线药物安全性数据少
- 治疗孕妇耐多药结核的临床经验有限
- 但治疗孕妇耐多药结核并非不可能

妊娠耐药结核的临床资料

- 妊娠合并MDR-TB的报告病例，迄今为止，报道还不到100例
- 二线药物安全性不确定
- 极力主张此类患者中所有育龄妇女有效避孕
- PAS的安全性在过去受到质疑，但结果不令人信服，现在被认为是最安全的二线药物之一
- MDR/XDR结核病治疗：尽管在安全性和长期的数据有限，怀孕期间使用药物，可选择：FQ、Cs、PAS、Amx/Clv

孕期耐多药结核的管理

药品	致畸性	安全	备注
乙胺丁醇	否	是	对婴儿无眼毒性
吡嗪酰胺	否	较有可能	大量经验提示安全
氨基糖苷类	是	否	8%~11%出现听力损伤
卷曲霉素	不详	不详	听人说安全
环丝氨酸	不详	较有可能	使用维生素B6
喏诺酮类	否	是	200名妇女在头3个月接触本药物后无问题
对氨基水杨酸	否	是	不知是否穿透胎盘
乙硫异烟肼	可能	不详	对啮齿类有致畸性
氯苯吩嗪	否	较不可能	新生儿肤色变黑
阿莫西林/克拉维酸	否	是	

MDR-TB妊娠

- 育龄期妇女，在治疗开始时进行妊娠检查
- 强烈建议**MDR-TB**患者治疗时避孕（签字）
- 频繁而严重的药物不良反应对母亲及胎儿会构成潜在威胁
- 对已经妊娠者应在妊娠3个月后开始抗结核治疗，如病情严重应尽早开始治疗
- 权衡利弊：受益大于可能风险时，严密观察下慎用！

MDR-TB妊娠药物选择

分段选药：

妊娠3个月内：等待？不治疗，或是E
Amx/Clv Z P

妊娠3个月后：Z P Pto (肝功) E Cs，妊娠前后，务必做痰培养及药敏试验，为妊娠3个月后选药做准备

妊娠合并结核产后

产后立即加强抗结核治疗

- 1.根据患者全身情况及药敏采取个体化治疗
- 2.对MDR-TB妊娠者采取二线药物为主的治疗
- 3.菌阳者避免哺乳，防止母婴传播，隔离

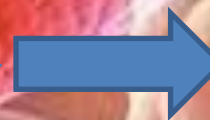
试管婴儿前结核筛查

- 先筛查



胸部CT
PPD试验
IGRAS

有无活动性结核病
没有治疗过-陈旧性结核病
有结核感染者，谨慎！

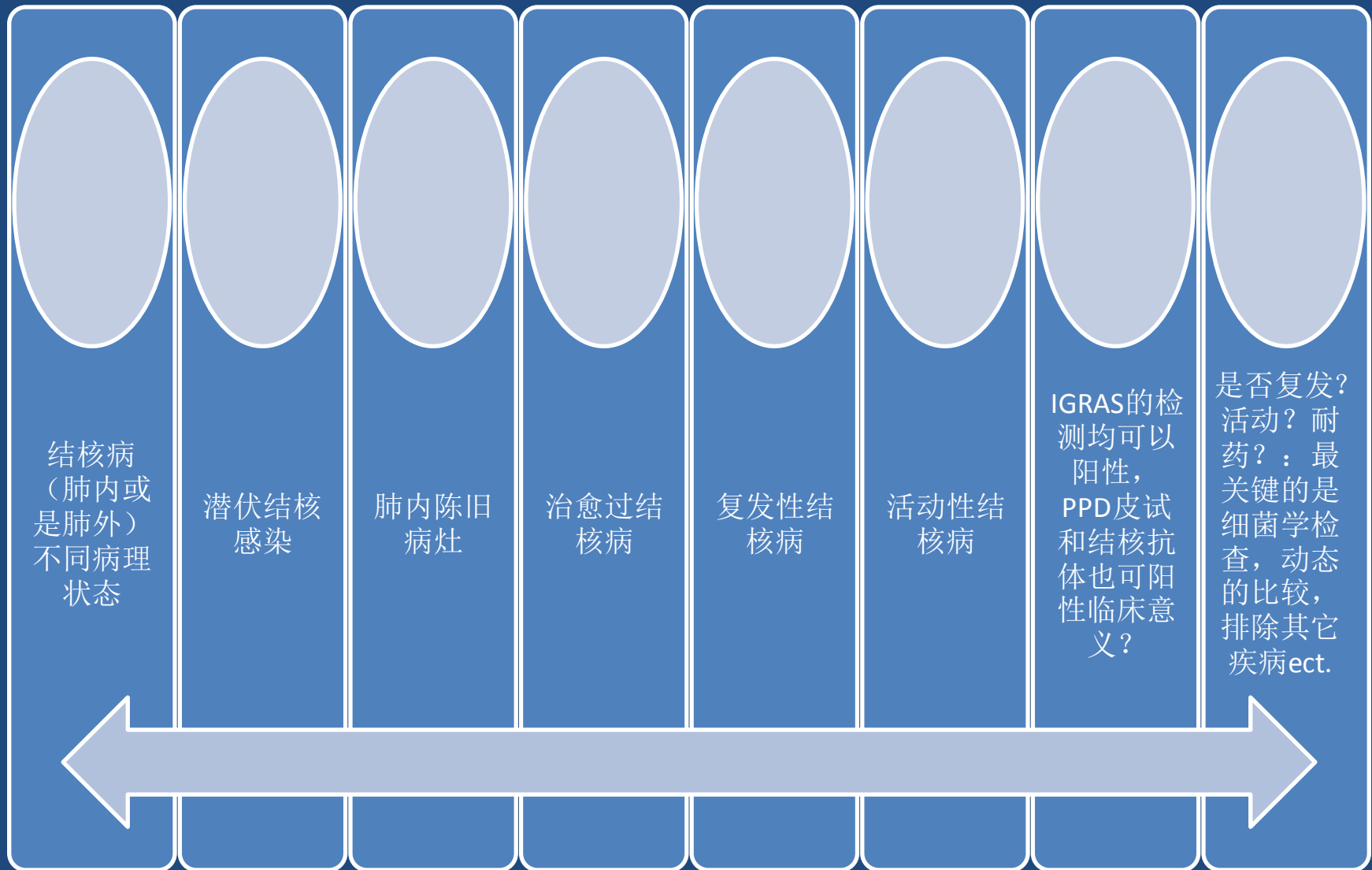


先治愈



试管婴儿

结核免疫学检测临床思考



IGRAS应用研究，经验也不断积累

IGRAS的检测
受多种因素
的影响

年龄
营养不良
癌症化疗
使用免疫抑制剂
合并HIV感染

在结核病治疗过程中的不同阶段及治愈后没有区别，
少数NTM感染也会呈现假阳性。

妊娠合并结核小结

- 育龄期妇女治疗前，应妊娠检查，应告知患者避孕并签署知情同意书。
- 妊娠早期，妊娠风险要告知！
- 如果选择早期终止妊娠，选择药流，但也会风险！如药流不全
- 如非早期终止妊娠，治疗后择期引产
- 如继续妊娠要进行评估！能否等待3个月后，病情不能等待着，则分3个时段选择相对安全的药物启动治疗。
- 妊娠期全程禁用氨基糖苷类和Cm，不用喹诺酮类
- 产后防止母婴传播，应进行婴儿随访。



Thank you for your attention!