

## · 用药指导 ·

## 耐药肺结核患者抗结核药物不良反应发生情况分析

曹兆兰, 李铁成, 赵 丽

**【摘要】 目的** 分析耐药肺结核患者抗结核药物不良反应发生情况。**方法** 选取2011年参与连云港市第四人民医院中国卫生部-盖茨基金会结核病防治项目的耐药肺结核患者51例,均采用标准化治疗方案6ZAm (Cm) Lfx (Mfx) PAS (EMB) Pto/18ZLfx (Mfx) PAS (EMB) Pto进行治疗。查阅患者病历资料并记录耐药肺结核患者不良反应发生情况。**结果** 不同性别、年龄段和耐药类型患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。51例患者发生不良反应69次,其中胃肠道反应占37.7% (26/69)、肝脏毒性占24.6% (17/69)、关节痛或肌肉痛占13.0% (9/69)。患者出现不良反应后维持原治疗方案者46例,更换或调用药物者16例,调整用药剂量者4例,中断治疗者3例。**结论** 耐药肺结核患者抗结核药物不良反应发生率较高,临床应重视对其不良反应的监测和处理,以保证治疗效果。

**【关键词】** 结核, 肺; 药物毒性; 抗结核药

**【中图分类号】** R 521 **【文献标识码】** B DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.10.030

曹兆兰, 李铁成, 赵丽. 耐药肺结核患者抗结核药物不良反应发生情况分析 [J]. 实用心脑血管肺血管病杂志, 2016, 24 (10): 104-106. [www.syxf.net]

CAO Z L, LI T C, ZHAO L. Incidence of adverse reactions caused by antituberculosis drugs in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (10): 104-106.

**Incidence of Adverse Reactions Caused by Antituberculosis Drugs in Patients with Drug-resistant Pulmonary Tuberculosis** CAO Zhao-lan, LI Tie-cheng, ZHAO Li. The Fourth People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222000, China

**【Abstract】 Objective** To analyze the incidence of adverse reactions caused by antituberculosis drugs in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis. **Methods** A total of 51 Patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis registered in China Ministry of Health and the Gates Foundation for Tuberculosis Control Project were selected in the Fourth People's Hospital of Lianyungang in 2011, all of them received standardized treatment plan [6ZAm (Cm) Lfx (Mfx) PAS (EMB) Pto/18ZLfx (Mfx) PAS (EMB) Pto]. The medical records were look up to analyze the incidence of adverse reactions caused by antituberculosis drugs. **Results** No statistically significant differences of incidence of adverse reactions caused by antituberculosis drugs was found in patients with different gender, age or drug resistance status ( $P>0.05$ ). Of the 51 patients, 69 times of adverse reactions were found, mainly including 26 times of gastrointestinal reactions (accounting for 37.7%), 17 times of hepatotoxicity (accounting for 24.6%), 9 times of joint pain or muscle pain (accounting for 13.0%). After occurrence of adverse reactions caused by antituberculosis drugs, 46 cases maintained the original treatment plan, 16 cases change the treatment drugs, 4 cases adjust the dosage of medication, 3 cases interrupted the treatment. **Conclusion** The incidence of adverse reactions caused by antituberculosis drugs is relatively high in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis, clinicians should pay attention to the monitoring and treatment for adverse reactions to guarantee the clinical outcome.

**【Key words】** Tuberculosis, pulmonary; Drug toxicity; Antitubercular agents

结核病是一种经呼吸道传播的慢性传染病,近年来,其发病率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。耐药肺结核已成为临床结核病控制工作的3大挑战之一,严重威胁人们的身体健康及生活质量。耐药肺结核的产生与细菌学、临床规划等有关,其治疗时间

长、治疗难度大、用药种类多、用药剂量较大、不良反应较多。研究表明,不良反应是干扰结核病防治策略成功实施的重要因素之一<sup>[2-3]</sup>。耐药肺结核患者化疗过程中应用抗结核药物常引发不良反应,故正确并及时监测、发现和处理不良反应在耐药肺结核的治疗中具有重要作用。本研究旨在分析耐药肺结核患者抗结核药物不良反应发生情况,以提高患者治疗依从性

和治愈率,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年参与连云港市第四人民医院中国卫生部-盖茨基金会结核病防治项目并经痰基因芯片检测提示耐多药结核病 (MDR-TB)、广泛耐药结核病 (XDR-TB)、耐利福平 (RFP) 非 MDR-TB 及在罗氏培养基上采用比例法药敏试验确诊的 MDR-TB、XDR-TB、耐 RFP 非 MDR-TB 患者 51 例,其中男 35 例,女 16 例;年龄 18~40 岁 12 例, >40 岁 39 例;耐药情况:初始耐药 7 例,获得性耐药 44 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者均采用标准化治疗方案 6ZAm (Cm) Lfx (Mfx) PAS (EMB) Pto/18ZLfx (Mfx) PAS (EMB) Pto 治疗 24 个月 (Z:吡嗪酰胺, Am:丁胺卡那霉素, Cm:卷曲霉素, Lfx:左氧氟沙星, Mfx:莫西沙星, PAS:对氨基水杨酸, EMB:乙胺丁醇, Pto:丙硫异烟胺);治疗时使用的药物种类、规格和剂量均参照文献 [4];治疗期间每月检查血常规和肝肾功能、电解质、促甲状腺激素 (TSH) 水平及听力等。

1.2.2 不良反应收集方法 设计抗结核药物不良反应情况调查表,由专业人员查阅患者病历,并记录耐药肺结核患者抗结核药物治疗时不良反应发生情况。

1.3 不良反应种类及判定标准

1.3.1 不良反应种类 胃肠道反应、肝脏毒性、关节痛或肌肉痛、肾脏毒性、超敏反应、血液系统损伤、内分泌紊乱、精神症状、甲状腺功能紊乱、电解质紊乱、耳毒性和前庭功能障碍、视神经炎。

1.3.2 不良反应判定标准 肝脏毒性、肾脏毒性、血液系统损伤、内分泌紊乱、甲状腺功能紊乱、电解质紊乱以患者病历资料中实验室检查结果为准;胃肠道反应、关节痛或肌肉痛、超敏反应、精神症状、耳毒性和前庭功能障碍、视神经炎以病历记录的临床症状为准。因同一患者可能出现 2 种及以上不良反应,故按不良反应发生频次计算。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,计数资料采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不良反应发生情况 51 例患者出现不良反应 18 例 (35.3%),其中男 12 例 (34.3%),女 6 例 (37.5%);年龄 18~40 岁 3 例 (25.0%), >40 岁 15 例 (38.5%);初始耐药 3 例 (42.9%),获得性耐药 15 例 (34.1%)。不同性别、年龄段和耐药类型患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ( $\chi^2$  值分别为 0.05、0.73、0.20,  $P > 0.05$ )。

2.2 不良反应发生频次 患者共发生不良反应 69 次,不良反应发生频次前 3 位为胃肠道反应、肝脏毒性、关节痛或肌肉痛,分别占 37.7%、24.6%、13.0%,详见表 1。

2.3 不良反应治疗情况 51 例患者出现不良反应后维持原治疗方案者占 66.7% (46/69),更换或调用药物者占 23.2% (16/69),调整用药剂量者占 5.8% (4/69),中断治疗者占 4.3% (3/69);肝脏毒性易造成患者中断治疗。

表 1 51 例耐药肺结核患者抗结核药物不良反应发生频次

Table 1 Frequency of adverse reactions caused by antituberculosis drugs in the 51 patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis

不良反应	频次	百分比 (%)
胃肠道反应	26	37.7
肝脏毒性	17	24.6
关节痛或肌肉痛	9	13.0
肾脏毒性	7	10.1
超敏反应	4	5.8
血液系统损害	3	4.3
内分泌紊乱	1	1.5
精神症状	1	1.5
甲状腺功能紊乱	1	1.5
电解质紊乱	0	0
耳毒性和前庭功能障碍	0	0
视神经炎	0	0
合计	69	100.0

3 讨论

耐药肺结核患者予以抗结核药物治疗不良反应发生率较高,是影响患者治疗依从性,导致治疗中断或治疗失败的主要原因之一。治疗的耐药肺结核需多种抗结核药物长期、规范、联合治疗两年及以上,且每种药物均有其自身毒性,易引发各种不良反应,部分伴有高血压、糖尿病及其他慢性疾病的患者更易发生肝肾功能损伤、视力模糊等,故耐药肺结核患者服药时需要密切观察临床症状,以免造成严重后果。研究表明,多种不良反应叠加不会影响治疗效果,但不良反应的严重程度会影响治疗效果<sup>[5]</sup>。故临床应及时处理及预防不良反应,以免影响治疗效果。

苏伟等<sup>[6]</sup>研究表明,耐多药肺结核患者抗结核药物不良反应发生率为 89.0%。刘群群等<sup>[7]</sup>研究表明,耐多药肺结核患者抗结核药物不良反应发生率为 82%。JOSEPH 等<sup>[8]</sup>研究表明,耐多药肺结核患者抗结核药物不良反应发生率为 58%。本研究中耐药肺结核患者抗结核药物不良反应发生率为 35.3%。分析原因为本研究纳入的患者年龄  $\geq 18$  岁,根据患者身体状况经专家组共同决定并酌情调整服药方案、剂量及种类,且难以接受大量抗结核药物治疗者未纳入研究。本研究中耐药肺结核患者共发生抗结核药物不良反应 69 次,其中胃肠道反应 26 次 (占 37.7%)、肝脏毒性 17 次 (占 24.6%)、关节痛或肌肉痛 9 次 (占 13.0%),与相关研究结果一致<sup>[5-10]</sup>。苏伟等<sup>[6]</sup>研究表明,抗结核药物治疗耐多药肺结核患者出现不良反应时更换或停用可疑药物者所占比例为 32.7%;邝浩斌等<sup>[11]</sup>研究表明,抗结核药物治疗耐多药肺结核患者出现不良反应时需停药处理者占 69.5%。本研究中使用抗结核药物治疗的耐药肺结核患者出现不良反应时更换或调用药物者占 23.2%、调整用药剂量者占 5.8%、中断治疗者 3 例 (3/69)。

本研究中患者出现精神症状 1 例,考虑为丙硫异烟胺所致,停用该药后精神症状缓解,故治疗过程中要密切关注患者的精神状况,及时给予心理支持及停用导致精神症状的药物;出现泌乳素增高 1 例,甲状腺素增高 1 例,均考虑为丙硫异烟胺所致,停止该药后患者甲状腺素及泌乳素水平均恢复至参考

范围,故治疗过程中需注意丙硫异烟胺对患者泌乳素、甲状腺素水平及精神状况的影响。本研究除1例糖尿病患者因血糖控制较差而停用丁胺卡那霉素外,其余患者均未停用丁胺卡那霉素治疗。丙硫异烟胺和吡嗪酰胺治疗耐药肺结核患者出现不良反应时常导致中断治疗,故患者出现不良反应时应重视患者主诉,及时监测肝功能,以免引起严重不良反应而中断治疗。耐药肺结核治疗过程中出现的不良反应临床处理时应注意不要轻易停用核心药物(注射剂类和喹诺酮类),以免影响患者治疗效果。抗结核药物治疗耐药肺结核患者出现轻微不良反应时应在继续予以抗结核药物治疗的同时进行对症处理,并密切观察患者临床症状,必要时可更改治疗方案,但不可中断治疗;患者出现严重不良反应(高热、严重皮疹、皮肤黄染、视力模糊等)时可停用相关药物,待各脏器功能恢复正常后重新开始治疗,从引发不良反应可能性最小的药物开始逐一试用,由小剂量开始逐渐增加剂量,尽可能地减少不良反应的发生,以免影响治疗效果,提高患者的治疗依从性。

综上所述,耐药肺结核患者抗结核药物不良反应发生率较高,临床应重视对其不良反应的监测和处理,以保证患者治疗效果。但本研究样本量小,且部分患者治疗依从性较差,存在一定局限性,需在今后进一步研究完善。

#### 参考文献

- [1] ZHAO Y, XU S, WANG L, et al. National survey of drug-resistant tuberculosis in China [J]. N Engl J Med, 2012, 366 (23): 2161-2170.
- [2] 张忠顺,肖和平.上海市肺科医院首次复治肺结核临床调查分析[J].中国防痨杂志,2010,32(1):1-5.
- [3] 刘晶.抗肺结核药物不良反应发生率的分析[J].中国医药指南,2014,12(9):73.
- [4] 曹兆兰,李铁成.51例耐药肺结核的疗效观察[J].临床肺科杂志,2015,20(9):1599-1602.
- [5] 郭苏珊.75例耐多药肺结核治疗副作用及转归分析[J].现代医院,2015,15(3):68-69.
- [6] 苏伟,阮云洲,赵津,等.91例耐多药肺结核患者抗结核药物不良反应发生情况分析[J].中国防痨杂志,2014,36(7):560-565.
- [7] 刘群群,苗艳芳.耐多药肺结核88例抗结核药物不良反应发生情况分析[J].中国药物与临床,2015,15(5):730-732.
- [8] JOSEPH P, DESAI V B, MOHAN N S, et al. Outcome of standardized treatment for patients with MDR-TB from Tamil Nadu, India [J]. Indian J Med Res, 2011 (133): 529-534.
- [9] TÖRÜN T, GÜNGÖR G, OZMEN I, et al. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2005, 9 (12): 1373-1377.
- [10] 刘凡平,张晨钰,王云,等.耐多药肺结核耐药性分析及不良应对策[J].河北医药,2015,37(15):2366-2368.
- [11] 邝浩斌,谭守勇,谢育红,等.耐多药肺结核化学治疗不良反应及处理[J].结核病与肺部健康杂志,2015,4(4):219-222.

(收稿日期:2016-07-18;修回日期:2016-10-10)

(本文编辑:李洁晨)

## • 指南 • 共识 • 标准 •

### 成人感染性心内膜炎预防、诊断和治疗专家共识

2016年10月13日,第二十七届长城国际心脏病学会议(GWICC 2016)在北京国家会议中心隆重召开。在本次会议心力衰竭教育培训论坛上,来自南京医科大学第一附属医院李新立教授做了题为“成人感染性心内膜炎预防、诊断和治疗专家共识”的报告,主要内容如下:

#### 1 IE的诊断标准

1.1 主要标准 (1) 血培养阳性。(2) 心内膜感染证据:①心脏超声表现:赘生物、脓肿形成或新出现的人工瓣膜开裂;②新出现的瓣膜反流。

1.2 次要标准 (1) 诱发因素:伴有易于发病的心脏状况或静脉药物依赖者;(2) 发热:体温 $>38^{\circ}\text{C}$ ;(3) 血管表现:重要动脉栓塞、脓毒性非梗死性或真菌性动脉瘤、颅内出血、结膜出血或Janeway损伤;(4) 免疫学表现:肾小球肾炎、Osler结节、Roth斑或类风湿因子阳性;(5) 微生物学证据:血培养阳性但不符合主要标准或缺乏IE病原体感染的血清学证据。确诊IE需满足下列3条之一:(1)符合2个主要标准;(2)符合1个主要标准和3个次要标准;(3)符合5个次要标准。疑诊IE需满足下列2条之一:(1)符合1个主要标准和1个次要标准;(2)符合3个次要标准。

#### 2 IE的治疗

2.1 根据药代动力学指标给药 即抗感染治疗的关键在于清除赘生物中病原微生物并根据药代动力学指标给药:(1)应用抗菌药物;(2)联合应用两种具有协同作用的抗菌药物;(3)大剂量用药以使感染部位达到有效药物浓度;(4)静脉给药;(5)长疗程给药,一般为4~6周,行人工瓣膜修复术者用药6~8周或更长。

2.2 经验治疗 (1)一般在血培养阳性结果前采用经验治疗,适用于疑诊IE、病情较重且不稳定者;(2)根据感染严重程度,受累心瓣膜类型、有无少见或耐药菌感染等制定经验治疗方案;(3)治疗应覆盖IE常见致病菌。

2.3 外科治疗 (1)瓣膜急性反流/梗阻致顽固性肺水肿或休克者行急诊手术(I级推荐,B级证据);(2)赘生物心腔或心包致顽固性水肿或休克者行急诊手术(I级推荐,B级证据);(3)瓣膜急性反流或梗阻致心力衰竭或血流动力学学者行急诊手术(I级推荐平B级证据);(4)局灶性不易控制感染者行亚急诊手术(I级推荐,B级证据);(5)持续发热或血培养结果阳性大于7~10d者行亚急诊手术(I级推荐,B级证据);(6)抗感染治疗后赘生物仍增大,出现1次或以上栓塞事件者行亚急诊手术(I级推荐,B级证据);(7)赘生物直径 $>10\text{ mm}$ 并伴有其他危险因素者行亚急诊手术(I级推荐,C级证据);(8)孤立性赘生物直径 $>15\text{ mm}$ 者行亚急诊手术(I级推荐,C级证据)。

(来源:医脉通)