文章编号:1000-5404(2009)20-1929-03

论著

脊柱结核药物治疗回顾性分析

秦世炳,董伟杰,徐双铮 (北京胸科医院骨科,北京结核病胸部肿瘤研究所,北京 101149)

摘 要:目的 探讨脊柱结核患者的药物治疗方案及时间,以分析确定脊柱结核的最佳结核药物的治疗方案及最佳用药时间。**方法** 回顾性分析我院收治的890例脊柱结核住院患者的药物治疗方案和用药时间,针对不同的发病、临床表现、及其不同的手术效果分析其对抗结核药物干扰的影响,同时对初治、复治、复发及耐药的患者的治疗方案的应用,还有合并他处结核或合并其他疾病的个性化治疗方案的总结。**结果** 890例脊柱结核中初治596例(67%),复治294例(占33%);其中收治的复发病例110例(占12.3%),耐药74例(8.3%);合并他处结核的273例(占30.7%)治疗方案以五联为主(H12/R12/E9/Z5/S3);复治的以添加二线及左氧氟沙星为主;耐药的以二线及静脉输注抗结核药物等,并根据耐药谱应用个性化治疗或随时更换抗结核药物方案,用药时间9~36个月不等,患者均痊愈。**结论** 脊柱结核是结核分枝杆菌感染引起的脊柱骨感染性破坏,结核菌破坏力强,难杀灭,用药时间长,易形成医源性耐药,因此正确的抗结核药物治疗是治愈结核的关键,有效和规范抗结核菌药物治疗方案,对于脊柱结核的治疗有着重要意义。

关键词:脊柱结核;结核药
中图法分类号:R195.4;R453;R529.2 **文献标识码**:A

Chemotherapy in treatment of spinal tuberculosis: a retrospective analysis of 890 cases

QIN Shi-bing, DONG Wei-jie, XU Shuang-zheng (Department of Orthopaedics, Beijing Chest Hospital, Orthopaedic Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute, Beijing 101149, China)

Abstract: Objective To analyze the drug therapeutic regimen and duration of the chemotherapy in the spinal tuberculosis in order to determine the best therapeutic regimen and duration of the spinal anti-tuberculosis. Methods The medication plan and duration of 890 hospitalized patients with spinal tuberculosis in our hospital from January 2001 to December 2008 were retrospectively investigated. We collected the plan of the initial treatment, retreatment, recrudescence and drug resistance. We also studied the individuation therapeutic regimen of the patients with tuberculosis at other parts or complications. On the basis of these data, we analyzed the interferential appearance that the anti-tuberculosis drug acted on different onsets, manifestations and operations. Results In 890 patients of spinal tuberculosis, 596 cases (67%) were initial treatment, 294 (33%) were retreatment, recur cases were 110 (12.3%), drug resistance cases were 74(8.3%), and those complicated with tuberculosis in other parts were 273 (30.7%). The main chemotherapeutic regimen was the usual tetragenous protocol (H12/R12/E9/Z5/S3). The retreatment cases were given second-line drugs such as levofloxacin. The drug resistance cases were also given second-line drugs and intravenous infusion. According to the anti-tubercle bacillus spectrum, individuation treatments were adopted, and the plan was changed in time. The medication duration continued for 9-36 months. All the 890 patients were cured. Conclusion For the treatment of spinal tuberculosis, it is significance to make a efficient and standardized anti-tuberculosis chemotherapy.

Key words: spinal tuberculosis; anti-tuberculosis drugs

作者简介:秦世炳,男,北京市通州区人,副主任医师,主要从事骨关节结核及转移癌方面的研究,发表论文10余篇。电话:(010)89509308,E-mail:Qinsb@sina.com
收稿日期:2009-03-03;**修回日期**:2009-08-21

全球结核发病有明显上升趋势,而作为常见继发结核的脊柱结核的发病也明显增多。结核病治疗的重点是药物治疗,脊柱结核的治愈也是如此,没有正确的抗结核药物治疗,手术的效果就不可能保证;但由于发病分布不均,医务工作者对结核药物治疗的认识不够,其治疗的方法和手段存在很多差异,致使一部分患者没有得到很好的彻底的治疗,用药不规范造成复发、耐药的情况逐渐增多,影响了患者的治疗效果和最终的预后,鉴于此种情况,特回顾性分析我院收治病例的用药情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾2000年1月至2008年12月间我院确诊的890例典型脊柱结核病例,男性498例(56%),女性392例(44%),年龄1.5~83岁,平均42.3岁;初治596例(67%),复治294例(占33%);其中收治的复发病例110例(占12.3%),耐药74例(8.3%);合并他处结核的273例(占30.7%,以肺结核、淋巴结核及结核性脑膜炎等为主),老年197例(占20.4%),早期误诊误治的239例(占27%),严重误诊误治29例(占3%)。结核药物治疗方案以五联为主(H12/R12/E9/Z5/S3),复治的以添加二线(力克肺疾、对氨基水杨酸钠、丙硫异烟胺等)以及左氧氟沙星等为主,耐药的以二线及静脉输注抗结核药物等,适当增加药物用量,并根据耐药谱应用个性化治疗或随时更换抗结核药物方案。此组患者确诊时间为发病2周至24个月不等。

1.2 化疗方案的选择[1-4]

根据结核患者的病情和发病情况,综合分析确定初治、复治、复发以及耐药的病例,给予相应的结核药物治疗方案;每种方案都遵循高效、敏感、低毒、价廉的原则,同时至少有2~3种以上杀菌药(H/R/S/Z),用药治疗时间根据病情加减,一般12~18个月;对于合并其他疾病者(肝、肾功能损害、糖尿病、造血功能差或免疫性疾病等)慎用或选用低毒量少的抗结核药物,可以适当增加用药时间。还针对不同的发病、临床表现、不同的手术效果分析其结核药物干扰的表现,以及对初治、复治、复发及耐药的患者的治疗方案的应用表现,还有合并他处结核或合并其他疾病的脊柱结核患者给予详细的治疗方案。另外对于特殊的疗效差的给予个性化治疗方案,随着对患者病情的进一步认识,每个患者都可以有一个个性化的治疗方案。另每个患者都给予不同或不等量的护肝药物辅助治疗。

1.3 化疗方案疗效判定

早期的疗效判断对于治愈患者和制定进一步治疗方案有着重要意义,一般用药21~45 d后患者低热、盗汗会消失,脊柱疼痛减轻或消失,症状有所改善,2~3个月影像学资料会显示有椎体硬化表现,脓肿会有所减少,这是疾病控制的标志(这是我们现在常用的诊断性治疗3个月的依据),化疗4个月后病情没有控制或加重说明药物治疗无效,需改变药物治疗方案。

2 结果

总用药时间9~36个月不等,抗结核药起效时间2周至3个月,用药后有60%以上患者感觉全身中毒症状减轻、午后低热消失、疼痛症状减轻或消失;816例行手术治疗,其中有19例复发或瘘管形成,经调整药物或再次手术治疗,均痊愈。

另外有71例(近8%)患者产生不同的药物副作用,其中以药物性肝炎、皮肤过敏、胃肠刺激、骨髓抑制为主,通过减量或停用抗结核药物,并配以保肝药物、抗过敏、刺激造血等药物,一般都能恢复;但由于药物的副作用对患者抗结核药物的应用和治疗过程都造成一定影响,甚至有的使病情暂时加重。

3 讨论

结核病的治疗的最终目标是治愈结核病和控制结核病的流行,而作为继发结核的脊柱结核治疗,消灭结核菌、防止局部病变加重是最主要的目的,也是最基本的治疗。在化疗的基础上配合手术治疗、对症治疗、免疫治疗、心理治疗等,使结核病得到根本的治愈。

3.1 初治脊柱结核的治疗

初治脊柱结核是指:①尚未开始抗结核治疗的患者;②正进行标准化疗方案用药而未满疗程的患者;③不规则化疗未满3个月的患者。对于初治结核的治疗WHO有明确的标准的治疗方案,我们对脊柱结核患者也是遵循这个标准初治方案:强化期3~6个月/巩固期6~9个月。常用药物:H/R/E/Z/S,病灶轻者患者可在上述方案的强化期中删除链霉素,对于效果慢者可以增加巩固期用药时间,总疗程可达18个月。本组67%患者为此方案,均得到满意的治疗。

3.2 复治脊柱结核的治疗

复治是指:①保守治疗失败的患者;②术后局部病变复发的患者;③不规律化疗超过3个月的患者。复治方案:强化期5~6个月/巩固期7~12个月。本组复治294例患者,化疗方案药物以H/R(T)/E/Z(TH)/S(KM)/O为主,并且多次调整药物配对方案,尽量做到个性化标准。做药敏试验,根据药敏试验加以调整,适当延长用药时间,本组病例中最长用药时间达36个月。

3.3 耐药脊柱结核的治疗[5,6]

本研究74例耐药病例,有29例为耐多药患者,同时多为复发复治病例中发现的,分析其原因多为:①不规律用药,此类患者大多病史已久,反复发作,经济困

难,免疫力低下,病灶难以吸收,结核菌长期存活;②医源性耐药,医务人员或患者本人用药不适当,用药剂量不足等;③药物不良反应、心理因素等,迫使化疗方案中断或更改;④其他原因如频繁更换就医地点,自行购买一些药物,不能继续正规治疗,致使病情迁延不愈没能系统治疗;⑤原发耐药(耐药肺结核继发)。

耐药及耐多药脊柱结核的化疗方案主张以药敏结果用药为主,疗程要延长至 24 个月为宜,WHO 推荐一线和二线抗结核药物可以混合用于治疗 MDR-TB;一线药物中仍可根据敏感情况选用:①SM 在强化期的可以使用 3 ~ 5 个月,老年人及因注射不方便常用 EMB 替代,但由于其应用减少,现耐 SM 病例较 INH/RFP 减少。②PZA 多在标准短程化疗方案强化期中应用,故对该药可能耐药频率低,目前治疗 MDR-TB 化疗方案中常使用它。③EMB:抗菌作用与 SM 相近,也是常规用药的首要选择。二线抗结核药物是耐多药脊柱结核治疗的主药,包括:①氨基糖苷类卡那霉素(KM)、阿米卡星(AK)等。②丙硫异烟胺(1321TH)。③氟喹诺酮类氧氟沙星(OFLX)和左氟沙星(LVFX)等。④对氨基水杨酸钠为抑菌药,用于预防其他药物产生耐药性。⑤对氨基水杨酸异烟肼:对但耐 INH 菌株中,部分对它敏感,是治疗 MDR-TB 常用药。

未获得药敏结果的方案:3TH,S(KM/AM)ZO/18THO;耐 H,R 者:3-6THOEZAKSM/KM)/18THOE;耐 H,R,E,S 者:3-6THOZKM(AK)/18THOCS。

另外有一部分缺乏药敏试验但临床上考虑耐多药结核,药物效果差的患者,亦可使用 MDR-TB 的化疗方案给与治疗:为强化期使用 AMK/TH/PZA/OFLX 联合,巩固期使用一、二线药增减基础上联合。强化期至少 6 ~ 9 个月,巩固期至少 12 个月以上,总疗程 18 个月以上。若化疗前或化疗中已获得了药敏试验结果,可在上述药物的基础上调整,保证敏感药物在 3 种以上。我们收治的重症复发患者中以耐多药和同时以继发耐药为主,因此调整和规范治疗方案对于骨科医生来说更为重要。

3.4　治疗中注意问题

应用抗结核药物治疗开始前需要患者签用药知情同意书,因为现在患者的药物副反应渐增多,包括药物性肝炎、过敏、造血功能受损、药物热、眩晕、瘙痒、痛风等,还有应密切注意患者一些像尿液颜色、肤色改变等临床表现,以免对患者造成不良反应和医患纠纷。

每位患者开始治疗前要查肝肾功能、血常规、以及各个器官功能的了解;现在老年人是结核病高发人群,特别是合并糖尿病的老年患者;在艾滋病疫区,合并结核病治疗难,效果差;另外营养差,生活环境恶劣,贫穷等是结核病发病和难治的重要因素,致使患者依从性差和延误治疗,不能完成全疗程,影响治疗效果;因此每个患者都给与不同或不等量的护肝药物辅助治疗,治疗其合并症和并发症,同时关注他们的生活和工作状况。

成人抗结核用药要以患者体重为基础来调整,根据患者的重量来适当增加患者每个药物的用量,而对于老年和小儿以及体质弱的患者治疗,因为患者的抵抗力和解毒能力均低下,也应相应的调整治疗方案,以毒性低量少为基准;同时一部分患者亦可加用中药和提高免疫力的制剂,特别是耐药患者中药和免疫力的制剂也是关键的治疗药物。

另外,对于自限性疾病的骨结核病,所谓的短程化疗及超短程化疗方案很难对于其疗效评价和推广,针对一部份或极少部分患者可能有效,但一定要慎重,以免造成一批新的复发复治及耐药结核患者;还有对产生药物副作用的患者,在调整抗结核药物和对症治疗的同时要注意结核病的反复和结核血播的问题。

总之,正确的选择抗结核药物治疗方案是治愈脊柱结核的关键,有效和规范抗结核菌药物治疗方案,对于脊柱结核的治愈和骨科医生有着重要意义。

参考文献:

[1] 严碧涯, 端木宏谨. 结核病学[M]. 北京: 北京出版社, 2003: 1137 - 1153.

[2] 赵德福. 中国防痨协会 2005 年全国学术会议纪要[J]. 中国防痨杂志, 2006, 28(1): 1 - 3.

[3] 潘　晞, 何国钧. 耐多药结核病的研究及进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(2): 119 - 123.

[4] 叶志忠,裴新亚,杨芸轩. 多种耐药肺结核 27 例耐药原因和疗效分析[J]. 中华结核和呼吸杂志,1997,20(4): 234 - 236.

[5] Francis J. Drug-resistent tuberculosis: a survival guide for clinicians [M]. California: Curry Tuberculosis Center and California Department of Health Services, 2004.

[6] Quy H T, Lan N T, Borgdorff M W, *et al*. Drug resistance among failure and relapse cases of tuberculosis: is the standard re-treatment regimen adequate? [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2003, 7(7): 631 - 636.

(编辑　王　红)