论著

文章编号:1000-5404(2009)20-1932-04

156例脊柱结核患者抗结核药物副作用临床分析

金卫东[1],王自立[1],马小民[1],刘 斌[2],朱 涛[1] (宁夏医科大学:[1]附属医院脊柱外科,[2]宁夏医科大学临床学院,银川 750004)

摘 要:目的 阐明脊柱结核抗结核药物副作用发生情况及预防、处理措施。**方法** 对1998年1月至2007年12月间经我院确诊治疗的脊柱结核患者156例进行临床回顾性研究。**结果** 发生抗结核药物副作用68例(43.6%)114例次,以肝功能损害、位听神经损害、胃肠反应及视力损害为主(86.0%),因副作用致终止治疗4例,占2.6%。其中发生1种同类别副作用43例,2种副作用20例,3种以上副作用5例。抗结核药物的副作用多出现于用药早期,2个月内占67.5%。**结论** 抗结核药物引起的副作用较常见,临床常易忽视,若发生抗结核药物严重副作用,易引起严重后果,应引起临床医生高度重视。

关键词: 脊柱;抗结核药物;副作用
中图法分类号: R529.205;R969;R978.3 **文献标识码:** A

Side effects of anti-tuberculosis drugs in 156 spinal tuberculosis patients

JIN Wei-dong[1], WANG Zi-li[1], MA Xiao-min[1], LIU Bin[2], ZHU Tao[1] ([1]Department of Spinal Surgery, Affiliated Hospital of Ningxia Medical University, [2]Clinic College of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

Abstract: Objective To elucidate the occurrence, prevention and treatment of the side effects caused by anti-tuberculosis drugs for spinal tuberculosis. Methods Between January 1998 and December 2007, 156 hospitalized patients with spinal tuberculosis were reviewed. Results There were 68 cases (43.6%) of the patients suffered side effects caused by anti-tuberculosis drugs (114 times). The symptoms of liver functional lesion, acoustic nerve injury, gastrointestinal response and eyesight injury of them were primary (86.0%). There were 4 cases (about 2.6%) having to stop anti-tuberculosis treatment due to side effects. In this group there were 43 cases having one kind of side-effects, 20 cases having two kinds of side effects, and 5 cases having three or more side effect. There were 67.5% having side effects occurred within 2 months after administration. Conclusion The side effects of anti-tuberculosis drugs are common, but often ignored by patients. If patients have serious side effects of anti-tuberculosis drugs, it will easily lead to serious consequences, so clinicians should pay more attention to it.

Key words: spine; anti-tuberculosis drugs; side effects

化疗是脊柱结核病的重要治疗方法之一,并贯穿疾病治疗全过程。在化疗过程中出现的药物毒副作用,是影响化疗进程和化疗依从性的重要因素,如何正确、合理的处理药物副作用,是临床医生实际工作中面临的一大难题。本研究对我院1998年1月至2007年12月间经确诊住院治疗的脊柱结核患者156例中出现药物副作用的68例患者的临床资料进行回顾性分析,探讨对脊柱结核化疗副作用的处理、预防和减少化疗药物毒副作用的方法,进一步提高脊柱结核治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1998年1月至2007年12月间在我院住院,根据临床表现、影像学特征、B超、实验室检查确诊为活动性脊柱结核且具有手术适应证者,经我科行手术治疗及督导化疗至痊愈的脊柱结核患者,除失访及化疗不依从的44例患者外,共计156例,其中男性74例、女性82例,年龄13~78岁,平均36.4岁。入院时所有病例血常规、肾功能均正常,11例合并乙型肝炎,其中2例肝功能ALT轻度异常,余154例肝功能均正常,2例合并糖尿病,无血液系统疾病,营养不良3例。其中合并活动性肺结核19例,肺外结核12例。

作者简介:金卫东,宁夏回族自治区银川市人,硕士,副主任医师,主要从事脊柱外科方面的研究,发表论文10余篇。电话:(0951)6743242,E-mail:Dr. jin_weidong@163.com
通信作者:王自立,电话:(0951)6743242
收稿日期:2009-05-31;修回日期:2009-08-12

1.2　治疗方案

对临床诊断明确的脊柱结核患者,术前抗结核治疗 3 ~ 4 周,术后第 2 日继续行原方案抗结核治疗,156 例中采用 HRES 方案 24 例,HRE 17 例,HRZS 76 例,HRZ 29 例,HR 10 例,其中标准化疗 3SHRE/9-12HRE 41 例;短程化疗 3SHRZ/6-9HRZ 25 例;超短程化疗 2SHRZ/2.5HRZ 90 例(H 异烟肼,R 利福平,Z 吡嗪酰胺, E 乙胺丁醇, S 链霉素)。每日剂量:异烟肼 0.3 g,利福平 0.45 ~ 0.6 g,吡嗪酰胺 1.5 g,乙胺丁醇 0.75 ~ 1.5 g,链霉素 0.75 g。所有口服药物于早饭前 1 次顿服。链霉素皮试阴性者行臀部注射,应用中有耳鸣、口周麻木等反应者停药。

1.3　观察方法

对所有确诊的脊柱结核患者,均归入脊柱结核患者登记档案,由专人进行随访和全程督导化疗,所有病例在用药前均进行结核病相关知识宣教,详细告之抗结核治疗的重要性、药物联合用药情况、服药方法及用药期间可能出现的毒副作用表现。术后 3 个月内每半个月复查 1 次,3 ~ 5 个月每 1 个月复查 1 次,5 个月后每 2 ~ 3 个月复查 1 次,直至临床痊愈[1]。复查项目除脊柱影像学检查外,重点复查血常规、肝肾功能、血沉、C 反应蛋白,并填写脊柱结核患者复查登记表,详细记录患者复查时间、临床表现、症状、体征、化验检查结果及肝肾、胃肠、视听等药物毒副作用表现,督导用药,化疗期间出现药物毒副作用,随时复诊并与督导医师联系处理。另有脊柱结核复查小组对偏远、贫困患者进行上门复查和提供免费检查。对有化疗药物毒副作用的患者重点监测,并采取相应措施,对毒副作用明显者采用停单药或暂停化疗治疗处理。并启动相应治疗措施,减轻或纠正毒副作用。

2　结果

本组 156 例脊柱结核患者抗结核治疗中出现化疗副作用 68 例, 并根据症状、体征、化验结果确诊,其发生率 43.6 %,主要以肝功能损害、位听神经损害、胃肠道反应、视力损害最多,占 86.0%。其中发生 1 种同类别药物副作用 43 例,合并 2 种者 20 例,3 种及以上者 5 例。68 例中 3 例发生严重肝功能损害,1 例发生 2 次化疗肝功能严重损害,均停用抗结核药物治疗,占 2.6%。1 例发生急性肾功能衰竭,经肾脏透析治疗 1 周后好转,2 个月后改用二线抗结核药物治疗半年痊愈。原有肝功能损害者 1 例(1/2)发生肝损加重,与其余肝损者经停用可疑引起副作用的药物及保肝等对症治疗后症状明显减轻或消失,实验室检查均恢复正常。并继续在全程督导下进行化疗,完成疗程并痊愈。

2.1　化疗药物副作用与发生率

156 例脊柱结核患者中 68 例患者出现 114 例次化疗副作用,这其中有 63.2% 患者合并一种类别副作用,29.4% 患者合并有 2 种不同类别副作用,有 7.4% 的发生 3 种以上不同类别的功能损害,其中肝功能损害 31 例次(19.9%)、位听神经损害 30 例次(19.2%)、胃肠反应 26 例次(16.7%)、视力损害 11 例次(7.1%)、过敏反应 6 例次(3.8%)、血液系统异常 4 例次(2.6%)、肾功能损害 2 例次(1.3%)、精神系统障碍 3 例次(1.9%)、关节痛 1 例次(0.6%)。以肝功能损害、位听神经损害、胃肠反应、视力损害等副作用合并出现次数最多。

2.2　各类化疗副作用的表现及处理

2.2.1　肝功能损害　　肝功能损害是最常见的化疗副作用,异烟肼、利福平均可引起肝功能损害,与吡嗪酰胺三者合用的肝毒性更大。本研究以肝功能化验指标异常作为评判标准,占 19.9% (31/156),临床主要表现为乏力、恶心、呕吐、巩膜黄染及发热,其中 ALT(血清丙氨酸氨基转移酶,酶动力法测定,正常值 <40 IU/ml)升高≤60 IU/ml 14 例 ; ALT >60≤120 IU/ml 9 例;ALT≥120 IU/ml 8 例,其中 4 例合并黄疸,ALT 及胆红素均明显升高。化疗期间轻度肝功能损害者,未停用抗结核药物,按药物性肝炎加用维生素 C、维生素 B_6、护肝片等保肝治疗 2 ~ 3 周,症状、体征、化验指标均恢复正常。中度肝功能损害者,停用 INH、RFP 或改用利福喷丁治疗,按药物性肝炎给予甘利欣或强力宁静脉滴注,同时给予大剂量 Vit C、联苯双酯等保肝治疗。肝功能损害严重者停用 INH、RFP、PZA 等所有对肝功能有损害的药物,加强保肝、退黄治疗,可加用地塞米松治疗[2],每周复查肝功能,待肝功能恢复正常后,选择合适的化疗方案继续抗结核治疗,并严密随访临床表现及肝功能变化,结果 31 例肝功能均恢复正常,27 例完成疗程。其中 3 例发生严重肝功能损害,未完成化疗疗程。1 例肝功能恢复正常 1 个月后抗结核治疗 1 周又发生肝损,SGPT 最高 1 300 U,终止治疗。

2.2.2　位听神经损害　　30 例(19.2%) 发生位听神经损害,主要由链霉素引起。表现为口周麻木、耳鸣、耳闭塞感、听力下降及眩晕。口周麻木与药物所含杂质如甲醛链霉胍和甲醛链霉素有关。对听神经的损害是链霉素的严重不良反应。口周麻木与耳鸣是链霉素毒性作用的早期表现,本例中有 2 例在链霉素肌注后即刻发生,20 例在 2 周内发生,其余 8 例则在 3 周至 3 个月内发生。本例中链霉素皮试过敏 19 例,链霉素皮试阳性率 12.2 %,对皮试过敏及发生毒副作用者均终止链霉素单药治疗。

2.2.3　胃肠反应　　较为常见,占 16.7% (26/156),主要表现为上腹胀痛、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等表现,查肝功能正常,一般给予硫糖铝、吗叮啉、维生素 C、维生素 B_6 等药物对症治疗,症状多改善,症状严重者经改变服药方法及剂量后改善。

2.2.4　视神经损害　　占 7.1% (11/156),主要表现为视物模糊、视力下降、视野缩小,主要由乙胺丁醇所致。短程及超短程化疗改为 HRZS 方案后此副作用明显减少。

2.2.5　过敏反应　　皮肤过敏反应 6 例(占 3.8%),表现为皮疹、皮肤瘙痒,停药后好转。链霉素引起 3 例,轻症患者可口服扑尔敏、息斯敏,外用炉甘石洗剂等止痒剂,重症患者停用抗结核药物,并可应用糖皮质激素治疗。

2.2.6　血液系统异常　　抗结核药物所致血液系统异常临床以粒细胞减少最常见,其次是溶血性贫血和血小板减少[3]。本组有白细胞减少 3 例,血小板减少 1 例,无皮下及其他部位出血表现,占 2.6%。采取相应停药、升白及输血等处理对策后改善。

2.2.7　肾功能损害　　占 1.3% (2/156),常不易引起重视,早期症状不明显,可出现腰痛,继之出现少尿等肾功能不全表现,化验检查提示血肌酐及尿素氮均升高,严重者出现肾功能衰竭。本组 2 例患者中 1 例为链霉素引起的肾功能损害,停用链霉素后完成疗程。另 1 例患者早期患有结核性胸膜炎曾间断

反复抗结核治疗,后因胸椎结核在我院行手术治疗,术后1周发生急性肾功能衰竭,停用所有抗结核药物,经肾透析治疗1周后肾功能渐恢复正常。2个月后采用二线抗结核药物半年后治愈。

2.2.8 神经精神症状 眩晕、失眠、头痛3例。对症治疗后好转。

2.2.9 关节疼痛 关节疼痛、运动障碍1例,主要由PZA引起,查血尿酸升高。吡嗪酰胺的代谢产物吡嗪酸能抑制肾小管对尿酸的排泄,从而引起高尿酸血症,诱发关节疼痛。主要侵犯跖趾关节、踝关节及膝关节等。服用双氯芬酸钠缓释片后改善。

2.3 不同化疗方案的副作用

异烟肼和利福平是不可替代的一线抗结核药物,二者对处于繁殖期和静止期的结核杆菌均有较强杀灭作用,但二者合用会明显增加肝毒性[4],吡嗪酰胺常规剂量对肝的毒性反应少见,但应用剂量大或疗程长则肝毒性反应率增高。乙胺丁醇最主要的不良反应是视神经毒性。而链霉素的副作用主要表现为口周麻木、耳毒性和过敏反应。本研究中含Z方案105例患者中肝功能损害和胃肠反应40例次,占38.1%,与含E方案41例中肝功能损害和胃肠反应15例次,占36.6%,无明显差异,含E方案者41例中,视力损害9例次,占21.9%,含S方案76例中位听神经损害30例次,占39.5%,与不含E和S方案比较,有统计学意义($P<0.005$)。

2.4 出现副作用的时间

各类副作用发生于疗程头2个月共77例(67.5%),因此在脊柱结核化疗开始的2~3个月内要严密注意观察化疗药物的毒副作用,应每1~2周复查肝肾功能、血常规等(表1)。

表1 各种副作用出现时间分布(例数)

副作用类型	出现时间(月)											合计
	<1/2	1/2	1	2	3	4	5	6	9	12	>12	
肝功能损害	1	3	9	7	1	1	1	2	1	3	2	31
位听损害	20	1	5	2	1					1		30
视神经损害	1			1	1	3		1		3	1	11
胃肠道反应	1	4	5	8	1		1	1	1	3	1	26
过敏反应	1	2	2	1								6
肾功能损害			1					1				2
血液系统异常			2				1		1			4
其他							1	2		1		4
合计	24	10	24	19	4	4	4	7	3	11	4	114

2.5 化疗疗程与副作用的关系

脊柱结核的化疗由于是多药联合用药且用药时间长,给患者的治疗带来了很大的困难,因此改进手术方法,从而缩短化疗疗程,能进一步提高患者化疗的依从性,提高脊柱结核治疗效果。本例采用超短程化疗的脊柱结核患者化疗药物副作用发生率为67.8%(61/90),与短程76.0%(19/25)和标准化疗疗程82.9%(34/41)相比,统计学上无明显差异,主要是由于结核化疗副作用大部分出现在化疗前期所致。但缩短化疗疗程能大大增强患者的化疗依从性,从而更好的达到治疗效果与减少耐药菌的产生。

3 讨论

多药联合应用和长期服药是脊柱结核治疗的特点,因此化疗药物副作用的发生常见,文献报道也较多[5],而且表现形式多样,其中以肝损害的文献报道最多[6-8],严重副作用甚至致死病例亦屡见报道[9,10]。抗结核药物引起的副作用,常给患者带来痛苦,势必会影响患者化疗的依从性,而间断、不规则用药,甚至中断化疗疗程,不但会增加耐单药,甚或耐多药的危险,最大危害在于容易产生慢性传染源,而且可以产生耐药复治病例[11],并更易导致化疗副作用发生。还会影响脊柱结核化疗效果,甚至导致脊柱结核化疗失败,从而加重患者病情。因此,临床医生正确认识和处理化疗药物副作用,是脊柱结核治疗成败的重要一环。

本组抗结核药物副作用发生率为43.6%,以肝损害、位听神经损害、胃肠反应、视力损害为主,占副作用的86.0%,其他如过敏反应、血液系统异常、肾功能损害、精神系统障碍等占14%。

抗结核药物治疗过程中,肝功能损害是最常见的药物毒副作用,本组中占19.9%。异烟肼和利福平是基本的一线抗结核药物,主要副作用均为肝功能损害,二者合用均明显增加肝毒性[4]。联用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺易出现肝功能损害,发生率高达15%~30%,有时可引起暴发性肝衰竭[12]。因此对年龄在35岁以上,原有肝炎、肝硬化、酗酒者可提高肝细胞损伤的发生率[13]。因此对有肝功能损害高危人群,化疗过程中要特别注意肝功能损害发生,目前国内对抗结核药物引起肝功能损害尚无统一的定义和标准,掌握合适的处理原则对患者的治疗十分重要。我们的经验是轻度肝功能损害患者可在口服保肝药物治疗下继续服药,中度肝功能损害患者可停用异烟肼、利福平,或用利福喷汀替代利福平[14],保肝治疗,重度肝功能损害患者,停用所有可能引起肝损的药物,加强保肝、退黄治疗,严密监测功能变化。另外再次应用抗结核药物治疗时,须更慎重对待肝损。对严重肝损患者不宜再用抗结核药物,本研究病例中有3例严重肝损患者终止治疗,1例肝损恢复,再次化疗1周后再次发生严重肝功能损害而终止治疗,终止治疗率为2.6%。

以利福平为代表的利福霉素类药物除了肝功能损害,也是引起其他严重不良药物反应报道最多的药物[15,16]。利福霉素类药物引起的过敏性休克、急性肾功能衰竭还呈现出好发于间断、不规则用药和停药后再用药的特征,据认为主要与体内产生抗利福霉素类抗体有关[9]。本研究中有1例复治结核患者发生急性

肾功能衰竭,经透析治疗好转。因此对有药物不良反应记录和不规范药物应用史者要特别引起重视。

链霉素的毒副作用也很常见,主要有口周发麻,局部肌肉抽搐,及对第 8 对颅神经的损害,主要引起前庭功能障碍,出现眩晕、恶心、共济失调,其次是耳蜗损害,可出现耳鸣、耳聋,且为永久性损害。有资料显示 274 例患者每天 1 g,120 d 后,治疗结束时前庭损害发生率为 26.2%,耳蜗损害发生率为 9.3%[14]。为了防止链霉素的毒副作用发生,我们的经验是成人每日肌注 0.75 g,不超过 3 个月,对老年人、儿童、肾功能不全、过敏患者尽量不用。对应用链霉素患者要定期进行听力和前庭功能检查,以避免功能损害的发生。另外在含链霉素化疗方案的使用中要考虑到链霉素的肌注医疗条件、花费以及副作用监测等方面的困难。

由于乙胺丁醇的视神经毒性较为常见,早期表现为视力模糊、眼球胀满感、流泪、畏光,严重者出现视力减退、辨色力减弱,在本研究中,含乙胺丁醇化疗方案中此种副作用的发生非常普遍,而含吡嗪酰胺化疗方案中,其肝损害发生率与不含吡嗪酰胺化疗方案相似,其对人型结核分枝杆菌有抑制或杀灭作用,因此在短程和超短程化疗中采用含吡嗪酰胺方案疗效优于含乙胺丁醇方案[14,17]。

胃肠反应也较多见,本组中占 16.7%,多为药物的局部刺激,必要时应改变服药方法。一般不需停药。

在脊柱结核化疗过程中要尽可能避免出现化疗药物毒副作用,首先作为医生要对化疗药物的毒副作用有准确、清楚的认识,这样才能对化疗方案的制定、实施中出现的副作用准确判定、及时合理处理。另外患者的用药宣教也是十分重要的环节,我们自 1998 年开始对脊柱结核患者建立档案化管理,专人负责,进行全程督导化疗和随访,非常有利于脊柱结核患者的副作用的预防和处理。另外对妊娠、哺乳期妇女、肾功能不全、肝脏疾病、糖尿病患者以年老体弱者、儿童患者及复治患者等高危人群,要重视对药物副作用的监测。另外对生活环境恶劣、生活贫穷、营养缺乏的人群要特别重视,因其是导致化疗依从性差,化疗中断或终止的重要原因之一。

在本研究中存在以下几个方面问题需要以后进行更深层次的研究:一是化疗药物的副作用多种多样,而多种药物的联合应用,有时甚难判断某种副作用是何药物引起[18],这在临床药物副作用的处理中有时比较被动,是导致化疗中断的主要原因。另外副作用发生后的正确处置有时也比较棘手,尤其像肝功能损害,若处置太积极,可能导致化疗中止,进而影响化疗效果,易产生耐药情况发生。若处置不积极,又可能发生严重副作用,导致化疗中断或中止,并对患者可能造成严重危害。因此在化疗药物副作用的处理中如何掌握好尺度,需要进一步研究。

因此,临床医师应加强抗结核药物副作用的宣教,全程督导化疗,加强对高危人群的监测,提高用药安全性,预防和减少抗结核药物副作用对结核化疗的影响。

参考文献:

[1] 王自立, 金卫东, 乔永东, 等. 超短程化疗方案及病变椎体部分切除术治疗脊柱结核[J]. 中华骨科杂志, 2005, 25(2): 79 – 85.

[2] 陈　刚, 李　旭, 丁　汀, 等. 地塞米松治疗抗结核药所致的肝损伤[J]. 中国防痨杂志, 2002, 24(3): 166 – 167.

[3] 王　巍, 张天民. 抗结核药物引起血液系统不良反应及处理对策[J]. 医药导报, 2002, 21(3): 151 – 153.

[4] 薛洪源, 侯艳宁, 刘会臣. 异烟肼与利福平合用致肝毒性增加机制的研究概况[J]. 中国现代应用药学杂志, 2002, 19(6): 463 – 465.

[5] 夏愔愔, 詹思延. 国内抗结核药物不良反应发生率的综合分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(6): 419 – 423.

[6] 王庆枫, 宋艳华, 高孟秋, 等. 368 例肺结核患者抗结核药物所致肝功能损害的临床分析[J]. 中国防痨杂志, 2007, 29(3): 252 – 255.

[7] 殷素素, 何钟宓. 抗结核药物致肝损害 116 例临床分析[J]. 华西医学, 2008, 23(5): 1065 – 1067.

[8] 陈　熙, 许建明, 任晓非, 等. 111 例抗结核药致肝损伤住院病例调研分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2009, 18(4): 360 – 362.

[9] 郭述良, 罗永艾, 赵　凤. 抗结核药物的严重不良反应[J]. 医药导报, 2002, 21(3): 145 – 147.

[10] 袁保东, 梁金兰. 抗结核药物致肝功能衰竭 8 例[J]. 医药导报, 2002, 21(9): 602 – 603.

[11] 张　洁, 王　惠. 58 例耐药肺结核耐药原因分析[J]. 临床肺科杂志, 2006, 11(6): 805 – 806.

[12] 曾丽翔, 吴丽珊, 王冬敏, 等. 抗结核药物副反应分析[J]. 临床肺科杂志, 2008, 13(8): 974 – 976.

[13] 于国英. 抗结核药物对乙肝标记物阳性肺结核肝功能影响[J]. 中国防痨杂志, 2005, 27(4): 278 – 279.

[14] 张光铂, 吴启秋, 关　骅, 等. 脊柱结核病学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2007: 146 – 147.

[15] 黄丹平, 王浩楠, 陈晓光, 等. 利福平致严重不良反应 3 例[J]. 中国防痨杂志, 2008, 30(4): 358 – 359.

[16] 梁　莉, 许家琏, 肖和平, 等. 首次复治住院肺结核病人抗结核药物不良反应回顾分析[J]. 中国防痨杂志, 2008, 30(4): 379 – 380.

[17] 彭　丽, 罗永艾. 抗结核药物的不良反应[J]. 医师进修杂志, 2005, 28(11A): 7 – 9.

[18] 王　静, 屠德华, 李　波, 等. 北京市一线抗结核药品不良反应发生情况及其对化疗工作的影响[J]. 中国防痨杂志, 2008, 30(4): 272 – 274.

(编辑　王　红)