

· 论 著 ·

含阿米卡星及左氧氟沙星方案治疗
耐多药肺结核近期疗效观察高春荣¹, 袁东运², 徐立江¹

摘要:目的 观察和评估含阿米卡星及左氧氟沙星联合化疗方案在耐多药肺结核治疗中的疗效。方法 将 97 例耐多药肺结核患者分为治疗组 48 例和对照组 49 例;化疗方案:治疗组以阿米卡星及左氧氟沙星为主,联合利福喷丁、异烟肼对氨基水杨酸钠、丙硫异烟胺、吡嗪酰胺;对照组用阿米卡星、利福喷丁、异烟肼对氨基水杨酸钠、丙硫异烟胺、吡嗪酰胺,疗程为 21 月。结果 共有 93 例患者完成化疗疗程。治疗组 46 例,痰菌阴转率 87%;对照组 47 例,痰菌阴转率 59.6%;痰菌阴转率治疗组明显高于对照组($P < 0.01$)。结论 含阿米卡星及左氧氟沙星方案治疗耐多药肺结核有助于痰菌阴转和病变吸收好转,药物不良反应低,值得在临床上推广应用。

关键词: 结核,肺/药物疗法;药物耐受性;阿米卡星;左氧氟沙星

The short-term treatment effect of regimen which contains the Amikacin Sulfate and the Levofloxacin for multi-drug resistant pulmonary tuberculosis cases (MDR-TB)

Gao Chunrong, Yuan Dongyun, Xu Lijiang. The Fourth Hospital of Ningbo, Zhejiang 315031

Abstract: **Objective** To observe and evaluate the treatment effect of the regimen which contains the Amikacin (AK) Sulfate and the Lexofloxacin (LVFX) for MDR-TB cases. **Methods** 97 MDR-TB patients were randomly divided into two groups. 48 cases in the observation group (treated with AK, LVFX, DL-473, Pa, PZA, Pt), 49 cases in the control group (treated with AK, DL-473, Pa, PZA, Pt). The duration of treatment was 21 months. **Results** 93 cases completed their treatment. The sputum smear negative conversion rate was 87% and 59% in the observation group (46 cases) and control group (47 cases). The rate in observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** The regimen which contains Amikacin Sulfate and Levofloxacin was helpful to the sputum smear negative conversion and the absorption of the athology and with lower side reaction, this regimen deserve to be popularized in the practice.

Key words: Pulmonary tuberculosis/Chemotherapy; Multi-drug resistant (MDR); Amikacin; Levofloxacin

近年来全球范围的结核病疫情回升,耐药和耐多药结核病例的发生和大量增加,是其中一个重要原因。耐多药结核病指的是至少同时耐异烟肼和利福平两种药物。这些患者的治疗是一个很棘手的难题,如何选用合适的药物,制定合理、高效、低毒的治疗方案成为治疗耐多药结核病的关键。我院将 2000 年 1 月至 2002 年 10 月就诊的 97 例耐多药肺

结核患者分为对照组和治疗组进行治疗和观察。

资料与方法

一、病人选择标准

1. 复治菌阳患者,痰标本经改良罗氏法培养并进行菌鉴定,证实为结核分枝杆菌,并显示至少对异烟肼和利福平耐药(均为复治失败的病例)。

- 2. 年龄 18 ~ 60 岁的男女性患者。
- 3. 病例均经胸片证实有肺内病变,有或无空洞者。
- 4. 无心、肝、肾功能异常及糖尿病史者。
- 5. 非孕妇和授乳者,非吸毒者。

二、方法

符合标准的 97 例病人,病程 1 ~ 20 年,按随机化原则分为治疗组 48 例和对照组 49 例,治疗组与对照组在年龄、性别、用药史特征等均具有可比性。有 4 例因药物反应终止治疗(治疗组和对照组各 2 例)。实际完成 93 例,男性 51 例,女性 42 例,平均年龄 43.2 岁。其中治疗组 46 例,对照组 47 例,两组间有可比性($P > 0.05$)。患者耐药种类,治疗组中耐异烟肼和利福平 28 例;耐异烟肼、利福平和链霉素 10 例;耐异烟肼、利福平、链霉素和乙胺丁醇 6 例;耐异烟肼、利福平、链霉素和乙胺丁醇 4 种以上(异烟肼对氨基水杨酸钠)4 例;对照组中耐异烟肼和利福平 28 例;耐异烟肼、利福平和链霉素 11 例;耐异烟肼、利福平、链霉素和乙胺丁醇 7 例;耐异烟肼、利福平、链霉素和乙胺丁醇 4 种以上(异烟肼对氨基水杨酸钠)3 例。

三、治疗药物和方案

1. 选用药物、剂量及用法:阿米卡星(A)0.40g,每日 1 次肌注;利副喷丁(L)0.60g,每周 2 次口服;异烟肼对氨基水杨酸钠(Pa)0.30g,每日 3 次口服;丙硫异烟胺(Pt)0.20g,每日 3 次口服;吡嗪酰胺(Z)0.50g 每日 3 次口服;左氧氟沙星(V)0.20g,每日 2 次口服。

2. 化疗方案:治疗组为 3VAL2PaPtZ/18VL2Pt;对照组为 3AZPaPtL2/18PaPtL2。所有患者治疗中均全程加用护肝药物。

四、观察项目

1. 痰结核分枝杆菌检查:按《结核病诊断细菌学检验规程》进行。所有病例均于治疗前痰涂片 3 次,痰培养加药敏试验 1 次。痰标本以改良罗氏培养基进行培养,阳性者采用绝对浓度法进行药敏试验,并同时接重对硝基苯甲酸(PNB)、噻吩 - 2 羧酸肼(TCH)选择培养基进行菌种鉴定,以排除非结核分枝杆菌感染。疗程中每 1 月复查痰涂片 3 张至疗程结束。

2. 生化检查:治疗前及治疗中每月对下列项目做 1 次检查血常规、红细胞沉降率、尿常规、肝肾功能。

3. X 线检查:治疗前、治疗 2 ~ 4 月复查胸片直至疗程结束,必要时行断层摄片观察空洞变化情况。

4. 随时详细记录不良反应。

五、疗效评定

1. 细菌学:每 1 月复查痰涂片 3 张,分别记载治疗 3 月、12 月、18 月、疗程结束时痰菌阴转率(以连续 2 月痰菌转阴且不再复阳为阴转)^[2]。

2. X 线改变:评定方法依照 1982 年全国结核病学术会议修订的《肺结核化疗疗法》中有关规定^[3]。

六、统计学处理:各组间率的比较用 χ^2 检验。

结 果

一、痰菌阴转情况

表 1 2 组痰菌阴转情况比较

组别	例数	3 月阴转		6 月阴转		12 月阴转		18 月阴转		21 月阴转	
		例数	率(%)	例数	率(%)	例数	率(%)	例数	率(%)	例数	率(%)
治疗组	46	28	60.9	35	76.1	38	82.6	40	87.0	40	87.0
对照组	47	18	38.3	20	42.6	24	51.1	27	57.4	28	59.6
合计	93	46	49.5	55	59.1	62	66.7	67	72.0	68	73.1

从表 1 中可看出,治疗组 46 例,3 月末有 28 例患者阴转,阴转率 60.9%,疗程结束时累计有 40 例患者阴转,阴转率 87.0%。对照组的 3 月末阴转率为 38.3%,疗程结束阴转率为 59.6%。两组的阴转率比较差异有显著性意义($P < 0.01$)。

二、痰菌培养结果

疗程结束时,治疗组 46 例患者中痰菌培养仍呈阳性的仅 6 例,对照组 47 例患者中则有 19 例。两组比较差异有显著性意义($P < 0.01$)。

三、病灶变化情况(见表 2)

表 2 2 组病灶吸收情况比较

组别	例数	显著改变		吸 收		不 变		恶 化	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
治疗组	46	23	50.0	20	43.5	3	6.5	0	0
对照组	47	12	25.5	14	29.8	21	44.7	0	0
合计	93	35	37.6	34	36.6	24	25.8	0	0

从表 2 中可看出,治疗组病灶明显吸收率为 50.0%,明显优于对照组的 25.5% ($P < 0.01$)。两组均无病灶恶化。

四、空洞闭合情况

治疗结束时,治疗组有空洞 32 例,20 例空洞闭合,空洞闭合率 62.5%;对照组有空洞者 33 例,13 例空洞闭合,空洞闭合率 39.3%。两组比较差异有显著性意义 ($P < 0.005$)。

五、不良反应

出现的不良反应主要有胃肠道反应、肝功能损害、视神经炎、皮疹、尿常规异常等不良反应。治疗组 14 例,对照组 13 例,不良反应发生率分别为治疗组是 30%、对照组 28%,两组比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。治疗组和对照组各 2 例因不良反应终止治疗。其中治疗组 1 例因肝功能损害经护肝治疗后仍无法恢复正常而终止治疗,1 例出现剥脱性皮炎而终止治疗。对照组 2 例因肝功能损害经护肝治疗后仍无法恢复正常而终止治疗。其余患者经加强护肝及对症治疗后均能缓解症状,继续完成疗程。说明含阿米卡星和左氧氟沙星的治疗组不良反应与对照组比较差异不明显,患者耐受性较好。

表 3 2 组不良反应情况比较

组别	例数	不良反应例数					
		胃肠反应	视神经炎	肝脏损害	皮疹	粒细胞减少	尿常规异常
治疗组	14	3	0	6	2	1	2
对照组	13	4	1	4	2	1	1
合计	27	7	1	10	4	2	3

讨 论

在临床治疗上,耐药结核已成为困扰医生的难题。随着化学药物的不合理应用和其他人为因素,耐多药肺结核病的日益增多,对全球结核病的控制造成了严重威胁^[4]。据报道,耐多药结核病的治疗失败率显著高于敏感菌感染的结核病数 10 倍^[5]。异烟肼和利福平是当今最重要的抗结核药物,对此两种药物耐药,极大地影响了治疗的成功率。本组治疗耐多药肺结核患者时,无论是对照组还是治疗组,均选用阿米卡星、丙硫异烟胺、吡嗪酰胺、利福喷丁和异烟肼对氨基水杨酸钠。据报道^[6],异烟肼对氨基水杨酸钠不但疗效优且毒副作用少,对耐多药结核病人仍有一定效果。利福喷丁体外抗结核活性

是利福平的 2 倍。对耐利福平的部分病例仍能获得一定疗效。近年来,链霉素耐药率不断提高,而氨基糖苷类药物中,链霉素一直被作为首选药物,链霉素和阿米卡星是单项交叉耐药。因而当链霉素产生耐药后使用阿米卡星仍然有效。阿米卡星对肝功能及听力影响较小,对肾功能影响比较明显。但在本组疗程中未发现严重的肾功能损害病例。在治疗中,左氧氟沙星不仅是广谱抗菌药物,而且还具有良好的抗结核作用,它抑制 DNA 旋转酶 A 亚单位,从而抑制细菌 DNA 的复制和转录,达到抗菌作用。左氧氟沙星使用安全,毒副作用小,尤为重要的是与其他抗结核药物之间无交叉耐药,是目前治疗耐多药结核病的重要药物之一。本组选用以阿米卡星和左氧氟沙星的多药联合的方案,疗程为 21 月,治疗组化疗方案采用至少 3 种二线药物及其他可能敏感药物组成多药联合,与国内报道的推荐方案相符合的^[7]。且取得了较好的疗效。痰菌阴转率 87%,肺部病灶显著吸收率为 50%,空洞闭合率 62.5%,明显优越于对照组。与 SPark 等^[8]报道的耐多药肺结核患者治愈率为 80% 一致,优于国内其他医疗机构治疗耐多药肺结核报道的痰阴转率为 59%,病灶显著吸收率为 46%。提示含阿米卡星和左氧氟沙星联合化疗方案在耐多药肺结核的治疗中是有效的方案之一,但本方案的远期疗效尚不明确,还需继续随访观察,以便进一步证实其确切疗效。

参考文献:

- 1 中华结核和呼吸杂志编辑委员会.全国多耐药结核病学术会议纪要[J].中华结核和呼吸杂志,1999,22:382~383.
- 2 Fox W. The current status of short course chemotherapy [J]. Bull Int Union Tuberc, 1978, 53: 268~270.
- 3 中华医学会结核病学分会.肺结核化学疗法[J].中华结核和呼吸疾病杂志,1982,6:381~385.
- 4 李拯民,王苏民.耐药结核病的流行趋势[J].中华结核和呼吸杂志,2000,23(2):71~72.
- 5 Goble M, Iseman M D, Madsen L A, et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin [J]. N Engl J Med, 1993, 328: 527~532.
- 6 Arioli V, Berti M, Carniti G, et al. Antibacterial activity of DL473: a new semisynthetic rifamycin derivative [J]. J Antibiotics, 1981, 34: 1026.
- 7 中国防痨协会.耐多药结核化学疗法治疗的意见[J].中国防痨杂志,2003,25(1):4~9.
- 8 Park S K, Kim C T, Song S D. Outcomg of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 1998, 2: 877~884.