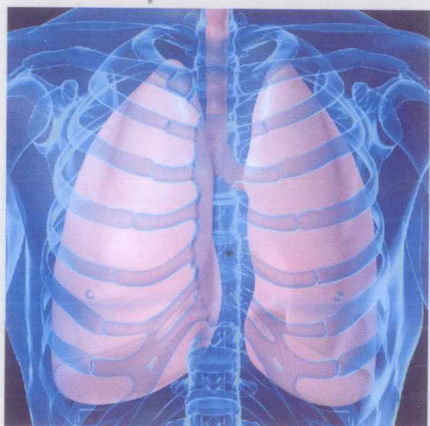
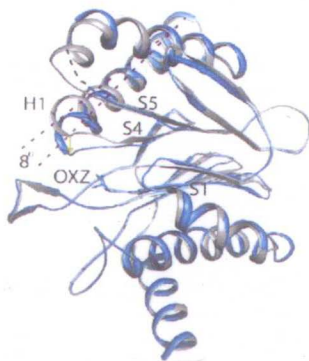




The Treatment Manual of the Adverse Antituberculosis Drugs Reactions
for Multidrug-Resistant Tuberculosis

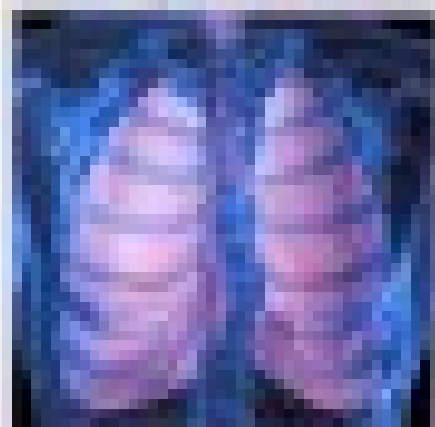
耐多药结核病抗结核药物 不良反应处理手册

主 审 刘家发 主 编 叶建君 占发先



华中科技大学出版社

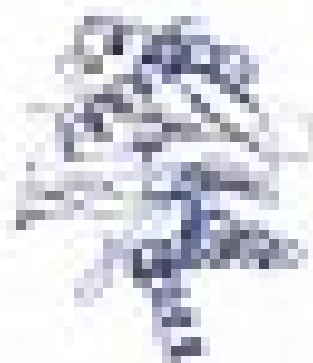
<http://www.hustp.com>



The following material is the property of the National Health Service, London.
For information, contact: National Health Service

耐多药结核病医院结核药物 不良反应处理手册

主 编 刘康强 主 编 叶建群 高翔凤



耐多药结核病抗结核药物 不良反应处理手册

主 审 刘家发

主 编 叶建君 占发先

副主编 侯双翼 杨成凤

编 委

王小靖 刘晓俊 刘金平

华中科技大学出版社
中国·武汉

图书在版编目(CIP)数据

耐多药结核病抗结核药物不良反应处理手册/叶建君 占发先 主编.
—武汉:华中科技大学出版社,2011.9
ISBN 978-7-5609-7193-3

I. 耐… II. ①叶… ②占… III. 抗药性-结核病-药物副作用-诊疗-手册 IV. R974-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 129328 号

耐多药结核病抗结核药物不良反应处理手册

叶建君 占发先 主编

策划编辑:居 颖

责任编辑:孙基寿

封面设计:范翠璇

责任校对:马燕红

责任监印:周治超

出版发行:华中科技大学出版社(中国·武汉)

武昌喻家山 邮编:430074 电话:(027)87557437

录 排:华中科技大学惠友文印中心

印 刷:湖北恒泰印务有限公司

开 本:850mm×1168mm 1/32

印 张:3.5

字 数:100 千字

版 次:2011 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

定 价:25.00 元



本书若有印装质量问题,请向出版社营销中心调换
全国免费服务热线:400-6679-118 竭诚为您服务
版权所有 侵权必究

内 容 提 要

本书从抗结核药物分组及标准化疗方案、抗结核药物不良反应的临床表现、耐药结核病不良反应的处理、耐多药结核病不良反应病例分析几个方面阐述了耐药结核病防治和抗结核药物不良反应处理的原则与方法,希望能为临床医生及时发现及处理二线抗结核药物不良反应提供有益的帮助。

前 言

近年来,耐多药结核病(multidrug resistant tuberculosis,MDR-TB)不断增多,对我国结核病的防控措施提出了新的挑战。耐多药结核病化疗时间长(一般需要24个月)、药物的不良反应多且较严重是削弱患者依从性,导致治疗中断或治疗失败的主要原因之一。所以,熟悉耐多药结核病化疗方案中所选药物的常见药物不良反应,在工作中及时发现和有效处理药物不良反应,是促进耐多药结核病患者完成化疗的重要环节。

2006年10月,我国利用全球基金首先在湖北省和广东省开展“全球基金耐多药肺结核病防治”项目。我省先后在武汉市、荆州市、宜昌市、黄冈市和咸宁市实施该项目。

通过近五年的“全球基金耐多药肺结核病防治”项目工作实践,以及“十一五”国家传染病重大科技专项的实施,我省初步形成了耐多药结核病防治工作模式,摸索了一定的耐多药结核病防治工作经验,特别是在患者发现、治疗管理、二线抗结核药物不良反应的发现与处理方面积累了较丰富的工作经验。

本书从抗结核药物分组及标准化疗方案、抗结核药物不良反应的临床表现、耐药结核病不良反应的处



理、耐多药结核病不良反应病例分析几个方面阐述了耐药结核病防治和抗结核药物不良反应处理的原则与方法,希望能为临床医生及时发现及处理二线抗结核药物不良反应提供有益的帮助。

编 者

2011 年 9 月

目录

Mulu

第一章 概论	/1
一、耐多药结核病防治现状	/1
二、药物不良反应定义	/2
三、药物不良反应分型	/4
四、药物不良反应分级	/6
五、药物不良反应发生率	/7
第二章 抗结核药物分组及标准化疗方案	/9
一、抗结核药物的分组及分类	/9
二、抗结核化疗原则	/16
三、抗结核标准化疗方案	/18
第三章 抗结核药物不良反应的临床表现	/22
一、异烟肼	/22
二、利福平	/24
三、吡嗪酰胺	/25
四、乙胺丁醇	/26
五、链霉素	/27
六、卡那霉素	/28
七、丁胺卡那霉素	/29



八、氟喹诺酮类药物	/29
九、对氨基水杨酸	/31
十、丙硫异烟胺	/32
十一、乙硫异烟胺	/33
十二、环丝氨酸	/33
十三、氨硫脲	/34
十四、氯法齐明	/35
十五、利奈唑胺	/36
十六、阿莫西林克拉维酸钾	/37
十七、克拉霉素	/38
第四章 耐药结核病不良反应的处理	/39
一、抗结核病药物不良反应处理原则	/39
二、胃肠道反应的处理	/44
三、皮肤病变和超敏反应的处理	/49
四、耳毒性的处理	/54
五、视觉毒性的处理	/56
六、肾毒性的处理	/58
七、肌肉骨骼不良反应的处理	/59
八、甲状腺功能减退的处理	/61
九、血液系统异常的处理	/62
十、神经毒性的处理	/63
十一、中枢神经系统毒性的处理	/65
十二、其他不良反应的处理	/70
第五章 耐多药结核病不良反应病例分析	/72
一、病例 1	/72
二、病例 2	/74
三、病例 3	/76



四、病例 4	/77
五、病例 5	/79
附录 A 药品不良反应报告和监测管理办法	/81
附录 B 耐多药结核病监测时间及频率	/99
附录 C 抗结核药物常见不良反应及可疑药物	/101
附录 D 常见抗结核药物可能引起的不良反应	/102

第一章 概 论

一、耐多药结核病防治现状

据世界卫生组织 2010 年全球结核病控制报告,2009 年全球新发现活动性结核病患者约 940 万人,患病 1400 万人,因结核病死亡 158 万人。在登记的结核病患者中,耐多药结核病患者(同时耐异烟肼和利福平)约 25 万人。2007—2008 年我国结核病耐药性基线调查结果显示:耐多药结核病(multidrug resistant tuberculosis, MDR-TB)患病率为 8.32%,其中初治涂阳肺结核患者耐多药率为 5.71%,复治涂阳肺结核患者耐多药率高达 25.64%,由此估算我国现有耐多药结核病患者为 12 万人。据有关文献报道,耐多药结核病患者治愈率一般在 60%左右,这说明有相当一部分耐多药结核病患者因不能治愈而长期排菌。耐多药结核病已对全球结核病控制构成了严重的威胁。

为了积极应对结核病防治工作新挑战,我国利用全球基金、比尔盖茨基金等国际组织赠款在部分省开展了耐多药结核病防治工作试点,并开始使用二线抗结核药物治疗。由于耐多药结核



病患者治疗疗程长(24个月),不良反应发生率高,从而影响患者治疗的依从性,降低了患者的治疗率和治愈率。因此,开展二线抗结核药物不良反应的研究,探讨药物不良反应的预防与处理经验,对提高患者治疗的依从性和治疗效果,以及制订耐多药结核病防治工作模式具有重要意义。

二、药物不良反应定义

药物不良反应(adverse drug reaction, ADR),世界卫生组织(WHO)国际药物监测合作中心的定义为:A reaction which is noxious and unintended, and which occurs at doses normally used in man for the prophylaxis, diagnosis, or therapy of disease, or for the modification of physiological function. 药物不良反应是指正常剂量的药物用于预防、诊断、治疗疾病或调节生理机能时出现的有害的和与用药目的无关的反应。

我国药品监督管理局2004年颁布的《药品不良反应监测与管理办法》将药品不良反应定义为:合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应。

药物不良反应(注:药物不良反应覆盖药品不良反应)主要包括副作用、毒性作用、后遗效应、变态反应、继发反应、特异质反应、药物依赖性、致癌作用、致突变、致畸作用等。

副作用 副作用是指治疗剂量下出现的与治疗目的无关的作用。

毒性作用 由于患者的个体差异、病理状态或合用其他药物而引起的敏感性增加,从而在治疗时造成的某种功能或器质性损害称为毒性作用。有意或无意的过量服用药物而产生的毒



性作用不属于药物不良反应。毒性作用在性质和程度上都与副作用不同,对患者的危害性也较大。

后遗效应 后遗效应是指停药以后血药浓度已降至有效浓度以下仍存在的生物效应。如服用长效的镇静催眠药后,次晨的宿醉现象就是一种后遗效应。

变态反应 药物作为半抗原或全抗原刺激机体而发生的非正常的反应称为变态反应(过敏反应,免疫反应)。变态反应的发生与药物的剂量无关,或关系甚少,治疗量或极小量都可发生。

继发反应 由药物的治疗作用所引起的不良后果称为继发反应,又称为治疗矛盾。

特异质反应 特异质反应是指因先天性遗传异常,少数患者用药后发生与药物本身药理作用无关的有害反应。这些反应与一般人群的反应不同,往往与这些人的先天性和遗传性因素有关。

药物依赖性 药物与机体相互作用造成的一种精神依赖状态(有时也包括身体依赖状态)称为药物依赖性。其表现为一种强迫性使用或定期使用该药的行为和其他反应,为的是体验它的精神效应,有时也是为了避免由于断药所引起的不舒适。同一人可以对一种以上的药物产生依赖性。

致癌作用 化学物质诱发恶性肿瘤的作用。人类恶性肿瘤80%~85%为化学物质所致。但因总的发生率较低,要确定与用药的因果关系往往需要进行大量、长期的监测。

致突变 致突变是指引起遗传物质(DNA)的损伤性变化。说某药致突变为实验室结论。致突变可能是致畸、致癌作用的原因,一般仅有参考价值。

致畸作用 致畸作用是指药物影响胚胎发育而形成畸胎的



作用。

三、药物不良反应分型

(一) 常用的分型方法

根据药物不良反应与药理作用的关系,药物不良反应一般分为 A、B、C 三型。

A 型不良反应,是由于药物的药理作用增强所致,其特点是可以预测,通常与剂量相关,停药或减量后症状减轻或消失,一般发生率高、死亡率低。副作用、毒性反应、继发反应、后遗效应、首剂效应和撤药反应等均属 A 型不良反应。

B 型不良反应,是指与药物本身药理作用无关的异常反应,其特点是与使用剂量无关,一般难以预测,发生率低,死亡率高,而且时间关系明确。过敏反应、特异质反应属于此类。

C 型不良反应,一般在长期用药后出现,其潜伏期较长,药物和不良反应之间没有明确的时间关系,其特点是背景发生率高,用药史复杂,难以用试验重复,其发生机理不清,有待于进一步研究和探讨。

(二) 新的分型方法

有些专家提出了对药物不良反应按新的方法进行分类,并根据不同反应的英文名称第一个字母进行了排序。

A 类(augmented)反应,即扩大的反应,是药物对人体呈剂量相关的反应,它可根据药物或赋形剂的药理学和作用模式来预知。这些反应仅在人体接受该制剂时发生,停药或剂量减少



时则可部分或完全改善。A类反应是不良反应中最常见的类型,常与药动学和药效学因素有关。

B类(bugs)反应,即药物导致某些微生物生长引起的不良反应。该类反应在药理学上是可预测的,但与A类反应不同,因为其直接的和主要的药理作用是针对微生物而不是人体。应注意,药物致免疫抑制而产生的感染不属于B类反应。

C类(chemical)反应,即化学的反应,许多不良反应取决于药物或赋形剂的化学性质而不是药理学性质。它们以化学刺激为基本形式,这就使得在使用某制剂时,大多数患者会出现相似的反应。C类反应的严重程度主要与起因药物的浓度而不是剂量有关,这些反应不是药理学可预知的,但通过了解起因药物的生理化学特性还是可以预测的。

D类(delivery)反应,许多不良反应是因药物特定的给药方式而引起的。这些反应不依赖于制剂成分的化学或药理性质,而是因剂型的物理性质和(或)给药方式而发生。这些反应不是单一的,给药方式不同,不良反应的特性也必将不同,其共同的特点是,如果改变给药方式,不良反应即可停止发生。应注意,与注射方法相关的感染属D类,不是B类。这些感染的发生与给药方式等有关,与所用药物无关,B类反应则为药物与微生物之间的直接相互作用。

E类(exit)反应,即撤药反应,通常所说的撤药反应是生理依赖的表现。它们只发生在停止给药或剂量突然减少后。与其他继续用药会加重反应的所有不良反应不同,该药再次使用时,可使症状得到改善。反应的可能性更多的是与给药时程而不是剂量有关。此外,虽然这些反应一定程度上是药理学可预测的,但撤药反应的发生也不是普遍的,许多患者虽然持续大剂量使用也不一定会发生此类反应。



F类(familial)反应,即家庭性反应,某些不良反应仅发生在那些由遗传因子决定的代谢障碍的敏感个体中。

G类(genetotoxicity)反应,即基因毒性反应,许多药物能引起人类的基因损伤。值得注意的是,有些是潜在的致癌物或遗传毒物,有些(并非全部)致畸物在胎儿期就可使遗传物质受损。

H类(hypersensitivity)反应,即过敏反应或变态反应,可能是继A类反应后最常见的不良反应,其类别很多,均涉及免疫应答的活化。它们不是药理学上可预测的,也不是与剂量相关的。因此,减少剂量通常不会改善症状,必须停药。如过敏反应、过敏性皮疹、重症多形性红斑型药疹、光敏性皮炎、急性血管性水肿。

U类(unclassified)反应,即未分类反应,为机理不明的反应,如药源性味觉障碍、辛伐他汀的肌肉不良反应、气体全身麻醉药物引起的恶心呕吐等。

四、药物不良反应分级

按发生的程度可将药物不良反应分为轻、中、重度药物不良反应。

根据对化疗方案的影响可将药物不良反应分为轻度、中度、重度三级。轻度是指患者可忍受,不需要改变化疗方案。中度是指患者难以忍受,需要暂时撤药,处理后继续原方案。重度是指可能危及患者生命,需停止使用相关药物。

《药品不良反应监测和报告手册》中将不良反应分为如下三种。

(1)可疑不良反应,是指怀疑而未确定的不良反应。



(2) 新的药品不良反应,是指药品说明书中未载明的不良反应。

(3) 药品严重不良反应,是指因服用药品引起以下损害情形之一的反应:

- ① 引起死亡;
- ② 致癌、致畸、致出生缺陷;
- ③ 对生命有危险并能够导致人体永久的或显著的伤残;
- ④ 对器官功能产生永久损伤;
- ⑤ 导致住院或住院时间延长。

五、药物不良反应发生率

根据药物不良反应发生的频率,不良反应分为:十分常见(发生频率达到 1/10),常见(发生频率达到 1/100,不足 1/10),偶见(发生频率达到 1/1000,不足 1/100),罕见(发生频率达到 1/10000,不足 1/1000),十分罕见(发生频率不足 1/10000)。2004 年世界卫生组织对爱沙尼亚、拉脱维亚、秘鲁(利马)、菲律宾(马尼拉)和俄罗斯(托木斯克)的 818 名接受耐多药结核治疗患者出现的药物不良反应进行了总结,因不良反应需要停止治疗的患者 7 例(占 0.9%),需要更换药物的患者 245 例(占 30%)。不良反应中恶心/呕吐 268 例(占 32.8%),腹泻 173 例(占 21.1%),关节痛 134 例(占 16.4%),头晕/眩 117 例(占 14.3%),听觉障碍 98 例(占 12.0%),头痛 96 例(占 11.7%),睡眠障碍 95 例(占 11.6%),电解质紊乱 94 例(占 11.5%),腹痛 88 例(占 10.8%),厌食 75 例(占 9.2%),胃炎 70 例(占 8.6%),外周神经疾病 65 例(占 7.9%),抑郁 51 例(占 6.2%),