

# 抗结核药物不良反应 的处理与防范

艾义明 徐 喆 主编



湖北科学技术出版社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

抗结核药物不良反应的处理与防范/艾义明 徐喆 主编  
武汉市: 湖北科学技术出版社, 2011.8

ISBN 978-7-5352-4818-3

抗结核药物不良反应的处理与防范

【作 者】艾义明 徐喆 主编

【出版发行】武汉市: 湖北科学技术出版社, 2011.8

【ISBN号】978-7-5352-4818-3

【页 数】170 ; 21cm

【原书定价】19.50元

【主题词】抗结核药-药物副作用-防治

# 《抗结核药物不良反应的处理与防范》

## 编 委 会

|       |     |     |     |
|-------|-----|-----|-----|
| 主 编   | 艾义明 | 徐 喆 |     |
| 副 主 编 | 汪承松 | 张 鹰 | 黄 苓 |
|       | 周文萍 | 王 曾 | 肖 璜 |
|       | 吴 惠 |     |     |
| 编 委   | 艾义明 | 徐 喆 | 汪承松 |
|       | 张 鹰 | 黄 苓 | 周文萍 |
|       | 张 松 | 王 曾 | 黄 炜 |
|       | 王 欣 | 肖 璜 | 张 娜 |
|       | 赵曼丽 | 陈 曦 | 靳 怡 |
|       | 胡丽萍 | 任爱兰 | 吴 惠 |
| 责任编辑  | 朱保华 |     |     |

# 前 言

据文献报道,结核病药物不良反应发生率平均为 12.6%。2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查,15 岁及以上人群肺结核的患病率 459/10 万,估算有近 450 万活动性肺结核患者。如均接受抗结核药物治疗,则不良反应的人数达到 50 万。

结核病的化学疗法是当前控制结核病流行的重要方法,有效抗结核药物的应用发挥了巨大作用,但抗结核药物与其他药物一样,具有治疗作用和不良反应的两重性,在解除患者痛苦的同时有可能产生用药目的的不相符,给患者带来另外的痛苦,甚至危及生命的不良反应。

我们结合 30 余年应用抗结核药物治疗结核病的临床工作经验,编写了《抗结核药物不良反应的处理与防范》,为从事结核病防治专业医师及相关医务人员提供借鉴与参考,其目的是对抗结核药品不良反应的及时识别及处理,提高患者对治疗的依从性,从而达到治疗效

果,控制结核病的流行。

全书分为十二章,重点阐述了各种抗结核药品抗菌作用及机制、药代动力学和药物不良反应发生机制与临床表现及处理与防范,以及对老年、儿童、妊娠期哺乳期、HIV/AIDS、糖尿病、慢性肝病、肾功能不全合并结核病抗结核治疗不良反应防范的提示。

由于专业知识及写作水平有限,本书难免存在一些疏漏和不足,敬请读者批评、指正、赐教。

**编 者**  
**2011 年 4 月**

# 目 录

|                        |    |
|------------------------|----|
| <b>第一章 抗结核药品不良反应概述</b> | 1  |
| 一、结核病化学药物治疗是控制结核病重要策略  | 1  |
| 二、药品不良反应的定义            | 2  |
| 三、药品不良反应相关概念           | 3  |
| 四、药品不良反应的分类            | 5  |
| 五、药品不良反应的影响因素          | 7  |
| 六、药品不良反应的因果关系分析评价      | 10 |
| 七、正确认识抗结核药品的不良反应       | 11 |
| (一) 正确认识不良反应           | 11 |
| (二) 准确判断不良反应           | 11 |
| (三) 合理处理不良反应           | 12 |
| (四) 减少不良反应的发生          | 13 |
| <b>第二章 抗结核药物</b>       | 14 |
| 一、异烟肼                  | 14 |
| 二、利福霉素类                | 17 |
| (一) 利福平                | 17 |
| (二) 利福喷汀               | 19 |
| (三) 利福布汀               | 20 |



## >>>>>>> 抗结核药物不良反应的处理与防范

|                     |    |
|---------------------|----|
| (四)立复欣 .....        | 21 |
| 三、吡嗪酰胺 .....        | 22 |
| 四、乙胺丁醇 .....        | 24 |
| 五、氨基糖苷类 .....       | 26 |
| (一)链霉素 .....        | 26 |
| (二)卡那霉素 .....       | 28 |
| (三)阿米卡星 .....       | 29 |
| (四)卷曲霉素 .....       | 30 |
| 六、氟喹诺酮类 .....       | 31 |
| (一)氧氟沙星 .....       | 31 |
| (二)左氧氟沙星 .....      | 33 |
| (三)莫西沙星 .....       | 34 |
| (四)加替沙星 .....       | 35 |
| 七、乙硫异烟胺和丙硫异烟胺 ..... | 36 |
| 八、环丝氨酸 .....        | 38 |
| 九、对氨基水杨酸钠 .....     | 39 |
| 十、氨硫脲 .....         | 41 |
| 十一、氯法齐明 .....       | 42 |
| 十二、利奈唑胺 .....       | 44 |
| 十三、阿莫西林/克拉维酸钾 ..... | 45 |
| 十四、亚胺培南 .....       | 47 |
| 十五、新大环内酯类 .....     | 49 |
| (一)阿奇霉素 .....       | 49 |

|                                     |           |
|-------------------------------------|-----------|
| (二) 克拉霉素 .....                      | 50        |
| (三) 罗红霉素 .....                      | 52        |
| 十六、对氨基水杨酸异烟肼 .....                  | 53        |
| 十七、抗结核药物固定剂量复合制剂 .....              | 54        |
| (一) 卫肺宁 .....                       | 54        |
| (二) 卫肺特 .....                       | 55        |
| 十八、抗结核药物的分组 .....                   | 56        |
| <b>第三章 抗结核药物不良反应发生机制与临床表现 .....</b> | <b>57</b> |
| 一、抗结核药物致过敏反应发生机制 .....              | 57        |
| 二、抗结核药物致毒性反应的发生机制 .....             | 59        |
| 三、各种抗结核药物和不同治疗方案不良反应 .....          | 60        |
| 四、抗结核药物不良反应临床表现 .....               | 65        |
| (一) 胃肠道反应 .....                     | 65        |
| (二) 肝脏损害 .....                      | 65        |
| (三) 肾脏损害 .....                      | 67        |
| (四) 血液系统损害 .....                    | 67        |
| (五) 过敏反应 .....                      | 68        |
| (六) 神经和精神系统不良反应 .....               | 69        |
| (七) 关节痛或肌肉痛 .....                   | 70        |
| (八) 电解质紊乱(低钾血症) .....               | 71        |
| (九) 甲状腺机能减退症 .....                  | 71        |
| (十) 其他 .....                        | 71        |



|                                |    |
|--------------------------------|----|
| <b>第四章 抗结核药物不良反应的处理</b>        | 73 |
| 一、药物不良反应早期发现途径                 | 73 |
| 二、判断引起不良反应的药物                  | 74 |
| 三、药物不良反应的诊断                    | 75 |
| 四、发生药物不良反应的停药问题                | 76 |
| 五、抗结核药物不良反应处理原则                | 77 |
| 六、抗结核药物常见的不良反应的处理              | 79 |
| (一)胃肠道不良反应的处理                  | 79 |
| (二)肝脏损害的处理                     | 80 |
| (三)肾脏损害的处理                     | 82 |
| (四)血液系统损害的处理                   | 83 |
| (五)过敏反应的处理                     | 84 |
| (六)神经和神经系统损害的处理                | 87 |
| (七)关节痛或肌肉痛的处理                  | 89 |
| (八)低钾血症的处理                     | 90 |
| (九)甲状腺机能减退症的处理                 | 90 |
| (十)抗结核药物超量处理                   | 90 |
| <b>第五章 抗结核药物不良反应的防范</b>        | 92 |
| 一、结核病患者在接受抗结核药治疗前详询药物<br>不良反应史 | 92 |
| 二、严格掌握抗结核药物适应证及禁忌证             | 93 |
| 三、遵循诊断性抗结核药治疗原则,防止乱用与<br>滥用    | 94 |

|                                                   |            |
|---------------------------------------------------|------------|
| 四、做好抗结核药物治疗的实验室检查项目监测 .....                       | 94         |
| 五、抗结核药物不良反应后再用药的方法 .....                          | 95         |
| 六、开展有关抗结核药物不良反应的宣传教育 .....                        | 96         |
| <b>第六章 儿童结核病用抗结核药物不良反应的防范 .....</b>               | <b>97</b>  |
| 一、流行病学 .....                                      | 97         |
| 二、儿童生理及药动力学特点 .....                               | 97         |
| 三、儿童结核病的特点 .....                                  | 98         |
| 四、儿童结核病用药计算方法 .....                               | 99         |
| 五、儿童结核病治疗方案选择 .....                               | 100        |
| 六、儿童结核病用抗结核药物的提示 .....                            | 102        |
| <b>第七章 老年结核病用抗结核药物不良反应的防范 .....</b>               | <b>106</b> |
| 一、流行病学 .....                                      | 106        |
| 二、老年人生理变化及药动力学特点 .....                            | 106        |
| 三、老年人结核病的特点 .....                                 | 107        |
| 四、老年结核病用药及原则 .....                                | 108        |
| 五、老年人结核病治疗方案选择 .....                              | 109        |
| 六、老年人结核病用抗结核药物的提示 .....                           | 109        |
| <b>第八章 妊娠期、哺乳期结核病用抗结核药物不良反应的<br/>    防范 .....</b> | <b>116</b> |
| 一、流行病学 .....                                      | 116        |
| 二、妊娠期药物动力学的改变 .....                               | 116        |
| 三、胎儿药动力学特点 .....                                  | 118        |
| 四、抗结核药物对胎儿的致畸作用 .....                             | 119        |



## >>>>>>>> 抗结核药物不良反应的处理与防范

|                                          |     |
|------------------------------------------|-----|
| (一) 药物对孕体发育毒性表现 .....                    | 119 |
| (二) 药物致畸的高危期 .....                       | 119 |
| 五、妊娠与结核病的相互影响 .....                      | 120 |
| (一) 妊娠对结核病的影响 .....                      | 120 |
| (二) 结核病对妊娠的影响 .....                      | 120 |
| (三) 妊娠期肺结核产前与产后抗结核治疗与<br>孩子生存质量的影响 ..... | 121 |
| 六、妊娠期结核病的治疗方案选择 .....                    | 121 |
| (一) 妊娠期结核病抗结核药物时机的选择 .....               | 121 |
| (二) 妊娠期结核病抗结核药物的治疗 .....                 | 122 |
| 七、妊娠期哺乳期结核用抗结核药的提示 .....                 | 123 |
| (一) 异烟肼 .....                            | 123 |
| (二) 利福平 .....                            | 124 |
| (三) 乙胺丁醇 .....                           | 125 |
| (四) 吡嗪酰胺 .....                           | 125 |
| (五) 乙硫异烟胺 .....                          | 126 |
| (六) 对氨基水杨酸钠 .....                        | 126 |
| (七) 环丝氨酸 .....                           | 126 |
| (八) 卷曲霉素 .....                           | 127 |
| (九) 利福布汀 .....                           | 127 |
| (十) 利福喷汀 .....                           | 127 |
| (十一) 氯法齐明 .....                          | 128 |
| 八、妊娠期结核病治疗注意事项 .....                     | 128 |

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| 九、哺乳期结核病治疗注意事项 .....                 | 129 |
| <b>第九章 HIV/AIDS 合并结核病用抗结核药物不良反应的</b> |     |
| <b>防范</b> .....                      | 130 |
| 一、流行病学 .....                         | 130 |
| 二、结核病与 AIDS 相互的影响 .....              | 130 |
| (一)ADIS 对结核病的影响 .....                | 130 |
| (二)结核病对 AIDS 的影响 .....               | 131 |
| 三、HIV/AIDS 合并结核病的治疗方案的选择 .....       | 131 |
| 四、HIV/AIDS 合并结核用抗结核药的提示 .....        | 133 |
| <b>第十章 糖尿病合并结核病用抗结核药物不良反应的</b>       |     |
| <b>防范</b> .....                      | 136 |
| 一、流行病学 .....                         | 136 |
| 二、糖尿病与结核病的相互影响 .....                 | 137 |
| (一)糖尿病对结核病的影响 .....                  | 137 |
| (二)结核病对糖尿病的影响 .....                  | 137 |
| 三、糖尿病合并结核病的治疗原则 .....                | 138 |
| 四、糖尿病合并结核病用抗结核药物的提示 .....            | 139 |
| <b>第十一章 慢性肝病合并结核病用抗结核药物不良反应</b>      |     |
| <b>的防范</b> .....                     | 142 |
| 一、流行病学 .....                         | 142 |
| 二、抗结核药物对肝脏的损害 .....                  | 142 |
| 三、药物性肝损诊断标准 .....                    | 143 |
| 四、慢性肝病合并结核病相互影响 .....                | 144 |



## >>>>>>>> 抗结核药物不良反应的处理与防范

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| (一)慢性肝病对肺部的影响 .....             | 144 |
| (二)肺部病变对肝脏的影响 .....             | 144 |
| 五、慢性肝病合并结核病治疗方案的选择 .....        | 144 |
| 六、慢性肝病合并结核病用抗结核药物的提示 .....      | 145 |
| <b>第十二章  肾功能不全合并结核病用抗结核药物不良</b> |     |
| <b>反应的防范</b> .....              | 147 |
| 一、抗结核药物对肾功能的损害 .....            | 147 |
| 二、肾功能不全的用药原则 .....              | 148 |
| 三、肾功能不全时药物剂量的调整 .....           | 149 |
| 四、肾功能不全合并结核病部分抗结核病抗结核           |     |
| 药物调整方法 .....                    | 149 |
| 五、肾功能不全合并结核用抗结核药的提示 .....       | 150 |
| <b>附录  常用实验室检查(参考)值</b> .....   | 152 |
| 一、一般血液检查 .....                  | 152 |
| 二、有关贫血及其他检查 .....               | 154 |
| 三、出血与凝血检查 .....                 | 157 |
| 四、血液生物化学检查 .....                | 159 |
| 五、肾功能测定 .....                   | 163 |
| 六、骨髓检查 .....                    | 168 |
| <b>参考文献</b> .....               | 169 |

# 第一章 抗结核药品不良反应概述

结核病的化学疗法是目前控制结核流行的主要方法,有效抗结核药物的应用发挥了巨大作用,但抗结核药物与其他药物一样,其治疗作用和不良反应构成了药物的两重性,在解除结核病人痛苦、控制结核菌传播的同时,有可能产生与用药目的不相符,给患者带来另外的痛苦,甚至危及生命的不良反应。不良反应是客观存在的,有的是难以预测的,但对不良反应能够正确认识、准确判定、合理处理、积极防治,则抗结核药品的不良反应可以减少,避免严重不良反应的重复出现,提高抗结核药品用药的安全性,减少不良反应对结核病治疗的控制工作的影响。

## 一、结核病化学药物治疗是控制结核病重要策略

1992 年世界卫生组织( WHO) 根据 1979—1992 年在世界地区性实验的结果和经验表示,督导短程化疗是一种能使每一患者治愈的策略,目前肺结核督导短程化疗已覆盖我国人口近 100%,它是治疗效果最好的方法,治疗肺结核 2 个月新涂阳患者有 92.7% 痰菌转阴,治愈率可达 90%。

WHO《2008 年全球结核病控制报告》统计,2006 年我国结核病发病人数为 131 万,占全球的 14.3%,位居全球第二位,是全球 22 个结核病高负担国家之一。2010 年全国第五次结



核病流行病学抽样调查,15岁及以上人群肺结核的患病率459/10万。

由于结核病治疗是采用多种药物联合治疗,治疗时间至少半年甚至更长时间,加之我国病毒性肝炎患者多、嗜酒人多以及慢性肝脏疾病患者等特殊人群存在的高危因素,这就使得抗结核药物所致不良反应发生率明显增高。轻则给患者增加痛苦,重则可能危及生命。根据国内文献报道,抗结核药物引起的不良反应发生率平均为12.6%,若我国现有肺结核及肺外结核病患者450万估算并接受治疗,则不良反应的人数约达到50万以上。因而结核病防治专科医师及相关医务工作者,对药物不良反应的及时识别与处理,不但关系到患者对治疗的依从性、治疗的合理性,还关系到减轻患者的经济负担,获得良好的成本效益与社会效益。

## 二、药品不良反应的定义

药理学将药物的不良反应定义为“药物在正常用法和用量时由药物引起的有害的不期望产生的反应,包括副作用、毒性反应、依赖性、特异质反应、超敏反应、致畸、致癌和致突变反应”。药物不良反应的发生与药物的性质(物理化学性质、剂型、剂量、给药途径和速率)和接受药物治疗的患者本身的状态(遗传、生理和病理变异)有关。

WHO将药品不良反应定义为:质量检验合格的药品在正常用法、用量情况下出现与用药目的无关的或意外的有害反应。副作用、毒性反应、过敏反应、继发反应、药物的致畸、致癌、致突变、药物依赖性、菌群失调等均属药品不良反应范畴。

### 三、药品不良反应相关概念

非预期不良反应: 指性质和严重程度与文献或上市批文不一致, 或者根据药物特异性预料不到的不良反应。

不良事件: 是在治疗过程中可能发生的任何意外的有害反应, 但不一定与用药有因果关系。

严重不良反应/事件: 指与死亡、需住院诊治、延长住院事件、持久或显著性残疾或失能、威胁生命等相关的事件。

副作用: 是指药物在治疗剂量下发生的与治疗无关而对机体无明显危害的作用。这种根据治疗的需要在一定情况下可以转化为治疗作用。

毒性作用: 是指药物引起机体的生理、生化功能或组织结构发生病理改变。其原因多属用药剂量过大、疗程过长或个体对某药物敏感性过高。根据中毒症状发生的快慢及接触药物的过程分为急性毒性、亚急性毒性和慢性毒性三种。急性毒性指一次或突然使用中毒剂量立即发生危及生命机能的严重反应, 如洋地黄过量引起心搏骤停、循环衰竭、死亡; 亚急性毒性是指反复给予非中毒剂量, 可数小时或数日累积而产生的毒性反应, 如氨基糖苷类抗生素引起的听神经损害; 慢性毒性反应又称长期毒性反应, 如生产有机磷农药的工人, 常伴有胆碱酯酶活性降低而引起的胆碱能神经兴奋增高的症状。

过敏反应: 又称变态反应, 是指抗原与抗体结合形成的一种对机体有损害的免疫反应。其特点是与用药剂量关系不大, 而与药物种类及患者体质有关。

致癌: 系化学物质诱发恶性肿瘤的作用。根据报道, 人类恶



性肿瘤 80% ~ 85% 是化学物质所致, 药物也有致癌的可能性。

致畸: 是指药物影响胚胎发育形成畸形的作用。

致突变: 是指引起遗传物质的损伤性变化, 可能是致畸致癌作用的原因。

耐受性和成瘾性: 耐受性是指某些药物的敏感性特别低, 在常用量下不出现生理反应, 有的甚至到中毒量才出现作用。产生耐受性的原因有先天和后天两种, 先天受遗传控制, 后天则由于反复用药而获得。成瘾性是指有些药物患者长期应用可产生依赖性, 停药后不但原有的疾病加重, 还出现一些与之无关的新体征, 称戒断治疗。

反跳现象: 患者长期使用某些药物, 并已对其产生适用性改变, 一旦骤停药, 可造成反跳反应。如麻醉性镇痛药的骤停可出现一系列综合症状, 称之为戒断症状; 巴比妥类药物骤停可产生烦躁不安, 精神恍惚; 苯二氮䓬类药物也有此现象;  $\beta$  肾上腺受体阻断药也引起心肌缺血的反跳现象; 某些抗高血压药物骤停, 可引起反跳性血压升高; 皮质激素长期使用, 干扰了丘脑、垂体、肾上腺皮质功能不足综合征。为防止反跳现象发生, 长期用药停药时应逐渐减次、减量, 而不应突然停药。

特异质反应: 与变态反应不同, 是先天就存在的一种遗传性生理、生化缺陷, 而对药物产生特异性反应。如缺乏葡萄糖 - 6 - 磷酸脱氢酶的人, 对伯氨喹、磺胺类、呋喃类、苯胺类药物敏感, 甚至对某些食物(如蚕豆)敏感可导致急性溶血反应。

首剂效应: 是一种机体对药物的不适应的反应, 常发生首次给药时, 如哌唑嗪等按常规剂量开始治疗常可致血压骤停。

后遗反应: 指药物停止进入人体后, 遗留下来的功能性或器质性变化, 如服用巴比妥药物次晨的宿醉现象, 氨基糖苷类抗生