

不同疗程利奈唑胺在治疗耐多药肺结核中的疗效与安全风险的评估

姜君 杨倩蓉

(湖北省宜昌市第三人民医院 湖北宜昌 443000)

【摘要】目的:评价不同疗程的利奈唑胺在治疗耐多药肺结核中的疗效与药物安全风险性评估。方法:将352例耐多药肺结核病随机分两组, A组162例, B组190例。化疗方案: A组方案为6LzdPtoLfxZECs/14PtoLfxZECs, B组为12LzdPtoLfxZECs/8PtoLfxZECs。在治疗6月末、治疗12月末及治疗20月末分别进行X线、痰菌检查, 对两组同期的肺部X线病灶吸收率、痰菌阴转率进行比较。监测利奈唑胺不良反应发生率, 并同期进行比较。结果:共有250例完成化疗疗程, A组105例, B组145例。在治疗6个月末, A组及B组痰菌阴转率、肺部病灶X线吸收有效率分别与对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 在治疗12个月末, A组及B组痰菌阴转率、肺部X线吸收有效率与对照组分别比较差异均有统计学意义($P<0.05$); 在治疗20个月末, A组及B组痰菌阴转率、肺部X线吸收有效率比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:利奈唑胺治疗耐多药肺结核的疗效与疗程相关; 在严密监测下, 利奈唑胺治疗是相对安全的。

【关键词】利奈唑胺; 疗程; 结核; 耐多药; 疗效

Assessment of the efficacy and safety risks of different courses of linezolid in the treatment of MDR pulmonary tuberculosis

Jiang Jun Yang Qianrong

(The Third People's Hospital of Yichang City, Hubei Province, Hubei Yichang 443000)

[Abstract] Objective To evaluate the efficacy and drug safety risk assessment of different courses of linezolid in the treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. Methods 352 MDR-TB cases were randomly divided into two groups, 162 in group A and 190 in group B. Chemotherapy regimen: 6LzdPtoLfxZECs / 14PtoLfxZECs in group A and 12LzdPtoLfxZECs / 8PtoLfxZECs in Group B. At the end of June, at the end of December and at the end of October of treatment, X-ray and sputum bacteria were examined to compare the lung X-ray lesion absorption rate of the two groups in the same period. The incidence of adverse reactions to linezolid was monitored and compared at the same period. Results A total of 250 patients completed chemotherapy courses, 105 in group A and 145 in group B. At the end of 6 months, the conversion rate of group A and B showed no significant difference with the control group($P>0.05$); at the end of 12 months, group A and B and the control group ($P<0.05$); at the end of 20 months, the conversion rate of group A and B showed significant difference($P<0.05$). Conclusion The efficacy of linezolid in MDR tuberculosis is relevant; linezolid treatment is relatively safe under intensive monitoring.

[Key words] Linezolid; course of treatment; tuberculosis; MDR; efficacy

结核病是严重危害人类健康的慢性传染病,耐多药结核病的流行与传播是全球结核病防控工作面临的极大挑战,也是我国结核病控制的难点和重点问题^[1]。2017年全球估算新发利福平耐药结核病(Re-sistant to Rifampicin, RR-TB)患者55.8万例,其中82%为MDR-TB。接受治疗的患者比例仅为25%,MDR-TB的治疗成功率只有54%,我国也是MDR-TB和RR-TB高负担国家之一,疫情依然非常严峻^[2]。世界卫生组织于2018年将利奈唑胺列为耐多药结核病(MDR-TB)治疗的A组药物,其在体外实验和动物研究中均显示出对抗结核分枝杆菌耐药菌株的良好活性^[3-5]。有文献报道^[6],利奈唑胺在支气管肺泡组织中有很好的渗透性,在治疗耐多药结核病方面具有一定效果。因其在治疗耐多药

肺结核病疗程长,其疗效及不良反应越来越受到广泛关注。本研究收集整理了352例使用利奈唑胺耐多药肺结核患者,对其疗效及安全性进行了探讨,现报告如下。

1.资料与方法

1.1 临床资料

选取耐多药肺结核病例为352例,均为2017年2月~2020年3月间在我院住院病人,其中,男性201例,女性151例,年龄18~71岁(44.2 ± 17.5 岁),治疗前对所有病例进行随机分为A、B两组, A组162例,其中,男性88例,女性74例,年龄18~60(43.1 ± 17.3 岁), B组190例,其中,男性112例,

女性78例, 年龄 21-59 (45.3 ± 15.8岁), 两组年龄、性别差异无统计学意义 (P > 0.05)。

1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准: 入选病例年龄在18~71岁之间。入选病例均符合耐多药肺结核病诊断标准, 诊断标准以中华医学会结核分会制定的《肺结核诊断和治疗指南》为依据^[7]。入选病例均无血液系统、精神、神经及视觉障碍疾病史, 入选时检测血常规、肝肾功能及视觉功能均正常。

排除标准: 具有严重肝肾疾病、心脑血管疾病、血液系统疾病、既往有精神疾病史、妊娠及哺乳期者。

所有病例均履行了告知义务, 本研究获得医院伦理委员会批准, 所有研究对象均签署了知情同意书。

1.3 治疗方案

A组方案为6LzdPtoLfxZECs/14PtoLfxZECs, B组化疗方案为12LzdPtoLfxZECs/8PtoLfxZECs, Lzd为利奈唑胺, 体重<50kg 0.4g/d, 体重>50kg, 根据 2015 年耐药结核病指南建议, 利奈唑胺均采用0.6g/d, 每日一次静脉滴注或口服方案, 在治疗中若出现不良反应则视病情进行减量或停药, 剂量调整为每次 400 mg, 每日一次静脉滴注或口服, 若仍不能控制, 则予以停用退组。A组采用6个月利奈唑胺 (Lzd) 治疗, B组采用12个月利奈唑胺 (Lzd) 治疗; 吡嗪酰胺 (Z) 1.5g/d, 1次顿服; 盐酸乙胺丁醇 (E) 0.75g/d, 顿服; 环丝氨酸 (Cs) 0.5g/d, 分2次口服; 左氧氟沙星 (Lfx) 0.6/d, 顿服; 丙硫异烟胺 (Pto) 0.6g/d, 分3次口服; 两组均常规加用护肝药水飞蓟宾70mg/次, 每日3次。

1.4 观察项目

1、痰菌检查 分别治疗6月末、治疗12月末、治疗20月末三个时间段各做3次痰涂片和1次痰结核培养。

2、X线检查 分别于治疗6月末、治疗12月末、治疗20月末三个时间段各拍后前位胸片1次, 有必要部分做CT检查。

3、不良反应监测 所有入组病例检测项目 (1) 视力及视野 每月行1次视力、视野及视神经检查。(2) 血液系统 每月行1次血红蛋白、红细胞、白细胞及血小板等检测。(3) 周围神经 末梢神经感觉及运动功能每月检测1次。(4) 5-

羟色胺综合征 每日观察精神行为改变及运动系统功能异常 (5) 其他不良反应 发热、皮疹、呕吐及腹泻等不良反应。(6) 肝肾功能 每月检查肝、肾功能检测。

1.5 疗效评估标准

1、细菌学评价 记录痰菌阴转率。痰菌阴转标准 指同时期连续查痰涂片 3 次及痰结核培养 1 次均为阴性, 且连续 2 个月痰菌转阴不再复阳, 为阴转。

2、X线评价 记录 X 线提示病灶吸收情况。病灶明显吸收>1/2 原病灶; 病灶有吸收<1/2 原病灶; 病灶不变 病灶无明显变化; 恶化 病灶增多或空洞扩大或出现新的病灶。病灶显吸及有吸收均判定为有效, 病灶不变或恶化判定为无效。

1.6 不良反应转归评估标准^[8]

痊愈: 指本次病例发生药物不良反应事件经采取相应治疗及处理措施后, 症状完全消失, 不良反应相关的检查结果完全正常。好转: 不良反应事件经过治疗后, 可明显减轻, 但尚未痊愈。不变: 不良反应事件经过处理后, 既未明显加重, 又未明显减轻, 并且该状态持续一个月以上。加重: 不良反应事件经过处理后, 仍然继续加重。

1.7 统计学方法

以 IBM SPSS25.0 检验本文所有数据。计数资料采用[n (%)]表示, 组间比较行 χ^2 检验; P<0.05 说明差异存在统计学意义。

2.结果

2.1.疗效评价

1. 两组共有 250 例完成化疗疗程, A 组 105 例, B 组 145 例。利奈唑胺治疗 6 月末, A 组与 B 组的病灶吸收有效率比较差异无统计学意义 (P>0.05); 治疗 12 月末, B 组病灶吸收有效率明显高于 A 组, 两组比较差异有统计学意义 (P<0.05); 治疗 20 月末两组病灶吸收有效率的比较差异有统计学意义 (P<0.05)。(表 1)

表 1 A 组与 B 组在治疗各个时段同期病灶吸收有效率情况比较。

组别	例数	6 月末吸收		12 月末吸收		20 月末吸收							
		例数	有效 (%)	例数	无效 (%)	例数	有效 (%)	例数	无效 (%)				
A 组	105	66	(62.8)	39	(37.2)	71	(67.6)	34	(32.4)	73	(69.5)	32	(30.5)
B 组	145	92	(63.4)	53	(36.6)	127	(87.6)	18	(12.4)	130	(89.6)	15	(10.4)
X ²			0.737				14.738						16.167
P			0.439				0.011						0.009

2. 治疗组与对照组治疗 6 月末, 两组痰菌阴转率比较差异无统计学意义 (P>0.05); 在治疗 12 月末, 两组痰菌阴

转率比较差异有统计学意义 (P<0.05); 在治疗 20 月末, 两组病灶痰菌阴转率比较差异有统计学意义 (P<0.05)。(表 2)

表2 A组与B组在治疗各个时段痰菌阴转情况比较。

组别	例数	6月末阴转		12月末阴转		20月末阴转	
		例数	率(%)	例数	率(%)	例数	率(%)
A组	105	68	(64.8)	72	(68.6)	81	(77.1)
B组	145	101	(69.6)	134	(92.4)	137	(94.5)
X ²		0.665		23.87		16.40	
P		0.440		0.007		0.009	

2.2 不良反应评价

(P>0.05)。

1. 入选 352 例耐多药肺结核患者中总不良反应发生率

A组与B组两组中各种不良反应发生率。

A组 147 例, 占 90.7% (127/162), B组 173 例, 占 91.1% (173/190), 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义

A组与B组在治疗中各种不良反应发生率(表3)

表3 A组与B组在治疗过程中各种不良反应发生率。

组别	n	肾毒性	肝毒性	胃肠道反应	5-羟色胺综合征	视神经炎	末梢神经炎	骨髓抑制
		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
A组	147	5(3.9)	17(1.5)	61(41.5)	2(1.3)	37(25.2)	53(31.6)	45(30.6)
B组	173	6(3.4)	21(12.1)	59(34.1)	2(1.1)	45(26.0)	69(39.8)	56(32.4)
X ²		7.239	7.075	1.238	0.955	0.654	0.436	1.405
P		0.023	0.025	0.094	0.107	0.118	0.159	0.073

3. 讨 论

一直以来由于能够控制耐多药结核菌的药物缺乏,使得耐多药肺结核患者的痰菌转阴慢、诊断治疗难、传染期长,治疗费用高,病死率增加,成为世界范围内防控的难题,严重危害人类的健康。利奈唑胺作为治疗耐多药肺结核 A 组核心药物之一,为国内外耐多药结核病指南首推药物。在耐多药肺结核的治疗中,利奈唑胺对耐多药结核菌具有较强的杀菌效果,尤其对增殖期耐多药结核菌效果好,起效快。利奈唑胺是一种人工合成的新型 唑烷酮类抗菌药物,该药主要用于控制耐万古霉素革兰阳性球菌所引起的感染,同时利奈唑胺具有较强的抗结核分枝杆菌作用,其抗结核分枝杆菌(MTB)的作用机制为与核糖体 50S 亚基结合,抑制

mRNA 与核糖体连接,阻止 70S 起始复合物的形成,从而在翻译的早期阶段抑制细菌蛋白质的合成。本研究分析提示利奈唑胺的不良反应在 6 个月时已完全显现,持续用药不会继续增加利奈唑胺的不良反发生率,有报道在适当剂量下出现不良反应,经对症治疗后绝大多数能耐受后续治疗^[5]。在耐多药肺结核治疗 18-20 个月的标准长程方案中延长利奈唑胺的疗程,患者疗效是获益的。因此在耐多药肺结核治疗方案选择中,对于年龄在 18-71 岁之间,无合并严重精神疾病、视神经疾病及血液系统疾病者,合适剂量下,适当延长利奈唑胺的疗程,在严密监测下是相对安全可控的。针对利奈唑胺是否能够全疗程应用及合适剂量尚需进一步研究。

参考文献:

- [1]中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019年简版)[J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(10): 1025-1073.
- [2]刘智, 杨梁梓, 傅佳鹏, 等. 利奈唑胺治疗耐多药肺结核临床疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(7): 1173-1176.
- [3]中华人民共和国卫生部药品不良反应报告和监督管理办法(卫生部令第81号)[S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2011-05-04.
- [4]陈爽, 焦雪峰, 杨海鹏, 等. 利奈唑胺治疗耐多药和广泛耐药肺结核的疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(4): 39-46.
- [5]唐神结, 肖和平. 利奈唑胺抗结核作用的研究及其最新进展[J]. 中华临床医学杂志(电子版), 2010, 4(1): 63-66.