

· 指南 · 规范 · 共识 ·

抗结核药品固定剂量复合制剂的临床使用专家共识

中国防痨协会学术工作委员会 《中国防痨杂志》编辑委员会

【摘要】 全球现代结核病控制策略提出,对肺结核患者持续不间断地供应抗结核药品,对初治肺结核患者实行标准化短程化疗方案治疗和全程管理,其目的是为提高肺结核患者规范治疗率和治愈率。为了进一步提高肺结核患者治疗的依从性,减少患者每次口服药品片数,简化医生开药处方,防止由于治疗用药处方不合理、服药剂量不恰当所致的耐药结核病的发生,1994 年 WHO 和国际防痨与肺部疾病联合会(IUATLD)推荐对肺结核患者使用抗结核药品固定剂量复合制剂(FDC)。我国相继在不同省(自治区、直辖市)开展了多项 FDC 在国家结核病防治规划中应用的实施性研究,结果表明 FDC 对肺结核治疗的可行性和有效性,为 FDC 纳入到国家结核病防治规划提供了重要科学依据。本共识经全国有关结核病防治、临床和基础研究等领域的专家反复讨论,对 FDC 使用的意义、药效学和药代动力学、我国 FDC 的多项应用研究结果、我国 FDC 的制剂类型和规格,以及 FDC 的临床使用建议等,形成了《抗结核药品固定剂量复合制剂的临床使用专家共识》,为制订全国抗结核药品使用策略和肺结核患者的治疗用药提供参考。

【关键词】 抗生素类,抗结核; 固定剂量复合制剂; 治疗应用; 专家共识

Expert consensus of clinical application of fixed-dose combination formulations Academic Working Committee of Chinese Antituberculosis Association, Editorial Board of Chinese Journal of Antituberculosis
Corresponding authors: ZHOU Lin, Email: zhoulin@chinaadc.cn; LU Yu, Email: Luyu4876@hotmail.com

【Abstract】 The global modern tuberculosis control strategy puts forward that the anti-tuberculosis drugs should be continuously supplied to the patients with pulmonary tuberculosis, and the standardized short-term chemotherapy regimen and the whole-course management should be implemented to the patients with new pulmonary tuberculosis. The purpose is to improve the regular treatment rate and cure rate of the patients with pulmonary tuberculosis. In order to further improve the treatment compliance of patients with tuberculosis, reduce the number of drugs taken by patients each time, simplify the prescription of medicine prescribed by doctors, and prevent the occurrence of drug-resistant tuberculosis caused by unreasonable prescription and dosage. In 1994, WHO and IUATLD recommended the use of fixed dose combination (FDC) of anti-tuberculous drugs in patients with tuberculosis. Since the beginning of this century, China had carried out a number of implementation studies on the application of FDC consecutively in different provinces. The results show the feasibility and effectiveness of FDC in the treatment of tuberculosis, and provide an important scientific basis for FDC to be included in the national tuberculosis control program. This consensus has been repeatedly discussed by experts in the fields of tuberculosis prevention and control, clinicians and researchers. Based on the significance of use, pharmacodynamics and pharmacokinetics, a number of application research results of FDC, preparation types and specifications of FDC, and suggestions for clinical use of FDC in China, the experts formed ‘the consensus on clinical use of fixed dose combinations of anti-tuberculosis drugs’ which provides reference for formulating the use strategy of anti-tuberculosis drugs and the treatment of tuberculosis patients in China.

【Key words】 Antibiotics, antituberculosis; Fixed dose combination; Therapeutic uses; Expert consensus



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2020.09.001

基金项目:“十三五”重大新药创制国家科技重大专项(2017ZX09304009);“十三五”艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治国家科技重大专项(2018ZX10722-301-004)

通信作者:周林, Email: zhoulin@chinaadc.cn; 陆宇, Email: Luyu4876@hotmail.com

世界卫生组织(WHO)^[1]《2019 年全球结核病报告》估算,2018 年全球新发结核病患者 1000 万例,约 48.4 万例为新增耐利福平结核病患者(其中 78%为耐多药结核病患者)。我国是全球 30 个结核病高负担国家之一,估算我国新发结核病患者 88.6 万例,耐多药肺结核患者 6.6 万例;新发结核病和耐利福平结核病患者发病例数均位于全球第二位。

2018 年全国结核病监测数据显示:我国登记肺结核患者 79.5 万例,治疗 77.7 万例,活动性肺结核患者治疗成功率为 94.0%;2017 年确诊利福平耐药肺结核患者 9458 例,治疗 5836 例,治疗成功率为 55.4%。为此,早期发现和规范治疗肺结核患者,进一步提高结核病定点医疗机构相关人员对于使用抗结核药品固定剂量复合制剂(fixed-dose combination formulations, FDC)的认识,加强对肺结核患者 FDC 的治疗管理,是提高肺结核患者治疗依从性、控制耐药结核病发生的重要措施之一。

一、抗结核药品 FDC 使用的意义

抗结核药品 FDC 是指将 2 种或 2 种以上抗结核药品按照一定的剂量配方制成的一种复合制剂。抗结核药品 FDC 目前主要以一线抗结核药品利福平(R)、异烟肼(H)、吡嗪酰胺(Z)、盐酸乙胺丁醇(E)进行组合,分为二联方、三联方和四联方。

1994 年,WHO 和 IUATLD^[2]建议将抗结核药品 FDC 作为治疗结核病的药品,并认为使用 FDC 对肺结核患者的治疗及区域性结核病治疗管理具有多方面的重要意义。研究显示:FDC 能改善肺结核患者服药的依从性,减少由于用药处方不合理和服药剂量不当所导致的耐药性^[3-7]。FDC 由多种抗结核药品联合组成,保证了治疗方案的合理性;同时,根据患者不同体质量服用不同的药片数,而且较服用散装多种抗结核药品的药片数少,提高了患者治疗的依从性。因此,抗结核药品 FDC 能够预防处方不合理或单一用药所造成的耐药结核病的发生,又能减少患者严重不良反应导致的中断治疗和治疗失败,最终减少耐药结核病的发生。如:体质量 55 kg 的肺结核患者,如果服用散装抗结核药品,在抗结核治疗强化期一次需要服用 16 片不同种类的药品,但使用抗结核药品 FDC 可以减少患者每日服药片数,只需要服用 4 片(小剂量规格 8 片)。

由于患者使用抗结核药品 FDC,除了服药片数减少、依从性提高外,同时在药品的供应、运输、储存、分发等程序上降低了包装、储存和运输等成本,节省了资源。《全国结核病防治规划(2011—2015)》^[8]将“全国以县(市)为单位 FDC 使用覆盖率达到 100%的指标”作为结核病防治目标的十大指标之一。

二、抗结核药品 FDC 的药效学

在抗结核药品 FDC 的组分中,异烟肼对快速增

殖期结核分枝杆菌的杀菌活性非常强,是具有最有效早期杀菌活性(EBA)的抗结核药品,也是治疗结核病的首选药品。利福平是标准短程疗法中的关键杀菌药品,对结核分枝杆菌、非结核分枝杆菌、麻风分枝杆菌、革兰阳性及阴性菌均有杀菌作用,具有杀死活跃和分裂“休眠”期结核分枝杆菌的能力。吡嗪酰胺能杀灭酸性环境中缓慢生长的巨噬细胞内的结核分枝杆菌,但在中性培养条件下几乎没有活性。乙胺丁醇对结核分枝杆菌有较强的抑菌作用,对其他细菌和病毒则无作用,与其他抗结核药品合用,可以增强疗效并延缓细菌耐药性的产生。

以抗结核药品 FDC 的最低抑菌浓度指数(FIC)为两两药品相互作用的判定依据,抗结核药品 FDC 体外抗菌活性研究显示:利福平与异烟肼的 FIC 值为 0.65,判定有相加作用;利福平与吡嗪酰胺的 FIC 值为 0.28,有协同作用;异烟肼与吡嗪酰胺的 FIC 值为 0.27,亦有协同作用^[9]。动物模型也证明利福平、异烟肼、吡嗪酰胺的联合应用,可大大提高单药的抗结核效能^[10]。抗结核药品 FDC 在临床上的应用证明,其对结核病患者治疗是安全、有效的。朱莉贞等^[11]将 308 例初治菌阳肺结核患者,以 2:1 随机对照法分为观察组(服用 FDC 组)和对照组(服用散装抗结核药品组)进行短程化疗,结果表明观察组和对照组治疗 2 个月末的痰菌阴转率分别达 91.2%和<86.4%;满疗程痰菌阴转率分别为 98.7%和 97.5%。成诗明等^[12]选择我国南方和北方各 2 个省共计 966 例初治涂阳肺结核患者,采用抗结核药品 FDC(观察组)和抗结核板式组合药(对照组)进行随机对照研究;南方 2 个省肺结核患者平均体质量 ≥ 50 kg 者占比为 50.2%~65.3%,北方 2 个省肺结核患者平均体质量 ≥ 50 kg 者占比为 69.6%~78.4%,抗结核药品 FDC 观察组因严重不良反应中断治疗和停止治疗 10 例(占 2.1%),明显低于对照组的 27 例(5.8%)($P<0.05$)。国内多项对四联抗结核药品 FDC 进行疗效和安全性方面的考察研究也取得了良好结果^[13-14]。

三、抗结核药品 FDC 的药代动力学

生物利用度指药品经血管外途径给药后吸收入全身血液循环的相对量,是抗结核药品 FDC 质量与可用性的标志;利福平、异烟肼、吡嗪酰胺和盐酸乙胺丁醇均具有经口服给药可以被迅速吸收,生物

利用度较高,药物摄入后 2~3 h 出现峰值血浆浓度等良好的药代动力学特点。在抗结核药品 FDC 中,异烟肼、吡嗪酰胺、盐酸乙胺丁醇属于生物药剂分类系统(biopharmaceutics classification system,BCS)的 I 类(易溶、易渗透),一般不会出现生物利用度问题。利福平是 FDC 中的疏水成分,属于 BCS 的 II 类(低溶解性、易渗透)^[15]。此外,利福平表现出 pH 依赖性的溶解度,可影响胃肠道的吸收。利福平的晶型与其理化性质和生物利用度密切相关,可分为 I 型、II 型、SV 型(溶剂化物)及无定型 4 种^[16],I 型和 II 型晶型为有效晶型,其溶解速率基本一致。国产的利福平原料均为 I 型,如果生产过程中该药晶型转变为无定型,就有可能导致药品溶解变慢。有报道称利福平生物利用度的降低,可能是由于在生产过程中对原料的研磨或者压片过程中导致晶型发生了变化,从而影响了其生物利用度。另外,当利福平与异烟肼在 FDC 制剂中处于紧密接触状态时,利福平与异烟肼将产生化学反应,造成利福平和异烟肼的降解;吡嗪酰胺对这种化学反应会起到催化作用,温度和湿度将加速这种降解反应的进程;而当有盐酸乙胺丁醇存在时,由于盐酸乙胺丁醇强烈的引湿性,更加剧了这种降解反应的进程^[17-18]。这种药物的相互作用影响也是导致抗结核药品 FDC 制剂中药品生物利用度差的原因。此外,抗结核药品 FDC 在研发的过程中,一种或几种辅料与药品发生相互作用,以及在混合、制粒、压片过程中的工艺因素,都将是影响制剂的稳定性及生物利用度变化的原因。为了获得具有良好生物利用度的固定剂量复合制剂,就需要在整个药品的研发、生产、储存过程中周全地加以考虑与控制。

WHO 推荐使用抗结核药品 FDC,特别强调了抗结核药品 FDC 制剂的质量。WHO 和 IUATLD^[2]一再强调:含利福平的 FDC 只有已证明利福平生物利用度符合限度要求者才可以采购和使用。使用利福平生物利用度低的 FDC 制剂可能直接导致治疗失败,并且不能预防耐药性的产生。近年来,关于国产 FDC 药品的生物利用度情况有很多报道^[19-22]。一般采用国外上市的药品作为对照进行对比,几种国内的抗结核药品的 FDC 产品均具有生物等效性。

四、我国抗结核药品 FDC 的应用研究

我国从 20 世纪 90 年代初开始使用 FDC,为利

于抗结核药品 FDC 在我国的推广使用,对其开展了一系列的应用研究。

(一) 抗结核药品 FDC 在国家结核病防治规划实施过程中的应用研究

2002—2003 年,在世界银行贷款/英国赠款中国结核病控制项目支持下,在福建等 4 个省开展了抗结核药品 FDC——H-R-Z 组合+链霉素(S)(不能用链霉素患者使用盐酸乙胺丁醇)(研究组)与版式组合药(对照组)隔日治疗方案的对照研究,共计 966 例初治涂阳肺结核患者被纳入上述研究。结果显示:研究组和对照组在治疗 2 个月末的痰菌阴转率和 3 个月末的阴转率差异无统计学意义($P>0.05$);研究组治愈率和治疗成功率均高于对照组(P 值均 <0.05)。两组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$);而严重不良反应发生率研究组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)^[12]。多项研究显示,服用抗结核药品 FDC 的患者服药依从性高于版式组合药^[23-24]。上述多项研究结果,为我国将抗结核药品 FDC 纳入《全国结核病防治规划(2011—2015)》治疗方案中提供了科学依据。

(二) 抗结核药品 FDC 采购、供应、管理的模式研究

为探讨我国抗结核药品 FDC 采购、供应、管理的模式,制定全国使用 FDC 的指南提供依据,2008 年在中国全球抗击艾滋病、结核病和疟疾基金支持下开展了在黑龙江、河南、重庆、浙江等 4 个省(直辖市)使用 FDC 的试点工作。结果发现:纳入 2687 例初治肺结核患者,90% 患者的体质量在 38~70 kg 之间,且 38~54 kg 和 55~70 kg 患者比例约为 1:1;在使用抗结核药品 FDC 治疗过程中,约有 3% 的患者因不良反应或不能耐受等原因,需要使用散装抗结核药品进行治疗;与使用版式组合抗结核药品比较,治疗转归及不良反应总体发生情况差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)^[25]。

(三) 抗结核药品 FDC 不同治疗方案的研究

2009—2013 年,中国 CDC 利用中华人民共和国卫生部-比尔及梅琳达·盖茨基金会结核病防治项目和“重大新药创制”结核病治疗新剂型研究(2010ZX09102-301),开展了结核病治疗新剂型——抗结核药品 FDC 的分阶段、不同治疗方案的应用研究。研究对象为初治肺结核患者(包括涂阳

和涂阴肺结核患者)。

1. 第一阶段:选择山东等 7 个省为研究现场,针对我国上市的抗结核药品 FDC 不同剂量规格,组合为 7 套治疗方案,每省使用一套方案进行描述性流行病学调查。具体方案见表 1。

7 个省共纳入初治肺结核患者 4907 例。患者治疗过程中不良反应总体发生率为 28.04%,因发生不良反应改服散装抗结核药品的占比为 2.9%。初治涂阳肺结核患者治愈率为 94.2%,初治涂阴肺结核患者完成治疗率为 94.8%^[26]。

2. 第二阶段:选择山东等 5 个省为研究现场。根据第一阶段的研究结果,每省随机分配一个优化后的治疗方案。具体方案见表 2。

5 个省共纳入 5981 例初治肺结核患者,患者治疗过程中不良反应总体发生率为 26.3%;其中肝功能异常发生率最高,为 14.4%。隔日治疗方案的肝损伤发生率较高,是每日治疗方案的 4.5 倍。各治疗方案组合,初治涂阴肺结核患者完成治疗率均超过 90%,初治涂阳肺结核患者治愈率均超过 85%;因发生不良反应改服散装抗结核药品的占比为

3%,其中隔日治疗方案达 4.4%。

3. 研究结论:抗结核药品 FDC 剂型与散装药品有相似的安全性及疗效,符合《全国结核病防治规划(2011—2015)》所规定的推广使用条件。综合疗效、安全性、患者服药依从性因素,推荐采用抗结核药品 FDC 治疗的方案如下:(1)强化期选择 H-R-Z-E 四联制剂,每日服用,连续 2 个月。推荐规格:①H 150 mg, R 75 mg, Z 400 mg, E 275 mg;②H 75 mg, R 37.5 mg, Z 200 mg, E 137.5 mg。(2)继续期选择 H-R 两联制剂,每日服用,连续 4 个月。推荐规格:①H 150 mg, R 300 mg;②H 100 mg, R 150 mg;③H 75 mg, R 150 mg^[27-28]。

(四)抗结核药品 FDC 研究结果的应用

根据研究结果,更新出版了中国结核病防治规划系列《抗结核药品管理手册》(第 2 版)^[29]。抗结核药品 FDC 的上述应用研究结果,为在《全国结核病防治规划(2011—2015 年)》中制定抗结核药品 FDC 实施策略提供了科学依据。2014 年全国以县(市)为单位抗结核药品 FDC 的使用覆盖率达到 92.5%。《中国结核病预防控制工作技术规范(2020

表 1 第一阶段 7 个省使用不同组合抗结核药品 FDC 化疗方案的情况

化疗方案	强化期(连续治疗 2 个月)		继续期(连续治疗 4 个月)	
	规格	用法	规格	用法
方案 1	H 75 mg, R 150 mg, Z 400 mg, E 275 mg	每日	H 100 mg, R 150 mg	每日
方案 2	H 120 mg, R 120 mg, Z 400 mg, E 250 mg	隔日	H 200 mg, R 200 mg	隔日
方案 3	H 75 mg, R 150 mg, Z 400 mg, E 275 mg	每日	H 75 mg, R 150 mg	每日
方案 4	H 75 mg, R 150 mg, Z 400 mg, E 275 mg	每日	H 150 mg, R 300 mg	每日
方案 5	H 80 mg, R 120 mg, Z 250 mg	每日	H 100 mg, R 150 mg	每日
方案 6	H 80 mg, R 120 mg, Z 250 mg	每日	H 150 mg, R 300 mg	每日
方案 7	H 80 mg, R 120 mg, Z 250 mg	每日	H 75 mg, R 150 mg	每日

注 H:异烟肼;R:利福平;Z:吡嗪酰胺;E:盐酸乙胺丁醇

表 2 第二阶段 5 个省使用不同组合抗结核药品 FDC 优化后化疗方案的情况

化疗方案	强化期(连续治疗 2 个月)		继续期(连续治疗 4 个月)	
	规格	用法	规格	用法
方案 1	H 75 mg, R 150 mg, Z 400 mg, E 275 mg	每日	H 150 mg, R 300 mg	每日
方案 2	H 120 mg, R 120 mg, Z 400 mg, E 250 mg	隔日	H 200 mg, R 200 mg	隔日
方案 3	H 75 mg, R 150 mg, Z 400 mg, E 275 mg	每日	H 75 mg, R 150 mg	每日
方案 4	H 75 mg, R 150 mg, Z 400 mg, E 275 mg	每日	H 100 mg, R 150 mg	每日
方案 5	H 75 mg, R 150 mg, Z 400 mg, E 275 mg	每日	H 200 mg, R 200 mg	隔日

注 H:异烟肼;R:利福平;Z:吡嗪酰胺;E:盐酸乙胺丁醇

年版)》^[30]要求将抗结核药品 FDC 用于对利福平敏感肺结核患者的抗结核治疗。

五、我国抗结核药品 FDC 的类型和规格

抗结核药品 FDC 制剂有二联制剂:R-H;三联制剂:R-H-Z;四联制剂:R-H-Z-E。截至目前,中华人民共和国国家食品药品监督管理局共批准了 19 家抗结核药品 FDC 的生产厂家。抗结核药品 FDC 剂型、规格和用法见表 3。

六、抗结核药品 FDC 的临床使用建议

(一)选择抗结核药品 FDC 合适的治疗对象

(1)主要推荐初治活动性肺结核患者(包括初治涂阳和初治涂阴肺结核患者)为使用抗结核药品 FDC 治疗的首选对象。(2)复治肺结核患者,药物敏感性试验(简称“药敏试验”)显示对利福平和异烟肼均敏感者,或耐药状况未知者,也可选用抗结核药品 FDC 进行治疗。耐药肺结核患者应该依据药敏试验选用散装抗结核药品组成合理的化疗方案进行抗结核药品治疗。(3)结核性胸膜炎和其他肺外结核,按照上述推荐化疗方案,在继续期采用二联抗结核药品 FDC 加上盐酸乙胺丁醇进行治疗。

(二)确定治疗方案、用量和用法

1. 对利福平和异烟肼敏感或耐药状况未知肺结核患者的抗结核药品 FDC 推荐治疗方案:2H-R-Z-E/4H-R。

1)强化期治疗:使用 H-R-E-Z 四联抗结核药品 FDC,每日 1 次,连续服用 2 个月,共计用药 60 次。根据患者的体质量确定每次药品用量(片数)(表 4)。

2)继续期治疗:使用 H-R 二联抗结核药品 FDC,每日 1 次,连续服用 4 个月,共计用药 120 次。可选择使用 3 种 FDC 规格,根据患者的体质量确定每次药品用量(片数)(表 5)。

2. 结核性胸膜炎患者的抗结核药品 FDC 推荐治疗方案:2H-R-Z-E/7H-R-E。

1)强化期:四联抗结核药品 FDC,每日 1 次,连续服用 2 个月,共计用药 60 次。用量:按照四联抗结核药品 FDC 的规格和用量(表 4)。

2)继续期:二联抗结核药品 FDC 加上盐酸乙胺丁醇,每日 1 次,连续服用 7 个月,共计用药 210 次。重症患者(如结核性脓胸、包裹性胸腔积液,以及并

表 3 国内上市的抗结核药品 FDC 剂型、规格和用法

种类	剂型	规格	用法
H-R	片剂/胶囊	R 150 mg, H 75 mg	每日服药
		R 150 mg, H 100 mg	
		R 300 mg, H 150 mg	
H-R-Z	片剂/胶囊	R 120 mg, H 80 mg, Z 250 mg	每日服药
		R 75 mg, H 50 mg, Z 250 mg	
		R 60 mg, H 40 mg, Z 125 mg	
H-R-Z-E	片剂	H 75 mg, R 150 mg, Z 400 mg, E 275 mg	每日服药
		H 37.5 mg, R 75 mg, Z 200 mg, E 137.5 mg	
H-R-Z-E	片剂	H 120 mg, R 120 mg, Z 400 mg, E 250 mg	隔日服药
H-R-E	片剂	H 120 mg, R 120 mg, E 250 mg	
H-R	片剂	H 200 mg, R 200 mg	

注 H:异烟肼;R:利福平;Z:吡嗪酰胺;E:盐酸乙胺丁醇

表 4 四联抗结核药品 FDC(H-R-Z-E)的规格和在不同体质量肺结核患者强化期治疗中的用量

规格	患者体质量(kg)			
	30~	38~	55~	≥71
H 75 mg, R 150 mg, Z 400 mg, E 275 mg	2 片/d	3 片/d	4 片/d	5 片/d
H 37.5 mg, R 75 mg, Z 200 mg, E 137.5 mg	4 片/d	6 片/d	8 片/d	10 片/d

注 H:异烟肼;R:利福平;Z:吡嗪酰胺;E:盐酸乙胺丁醇

表 5 二联抗结核药品 FDC(H-R)的规格和在不同体质量肺结核患者继续期治疗中的用量

规格	患者体质量(kg)	
	<50	≥50
H 150 mg, R 300 mg	不选择	2 片/d
H 100 mg, R 150 mg	3 片/d	不选择
H 75 mg, R 150 mg	不选择	4 片/d

注 涂阳肺结核患者如治疗至 2 个月末痰菌检查仍为阳性,则应延长 1 个月的强化期治疗,继续期化疗方案不变;化疗方案为 3H-R-Z-E/4H-R。H:异烟肼;R:利福平;Z:吡嗪酰胺;E:盐酸乙胺丁醇

发其他部位结核等)继续期适当延长 3 个月,治疗方案为 3H-R-Z-E/10H-R-E。用药剂量按照二联抗结核药品 FDC 的规格和用量(表 5),加上盐酸乙胺丁醇(患者体质量<50 kg,用量为 0.75 g/d;体质量≥50 kg,用量为 1.0 g/d)。

3. 其他类型肺结核或并发症患者的抗结核药品 FDC 推荐治疗方案:2H-R-Z-E/10H-R+E。适用于:(1)血行播散性肺结核、气管支气管结核、胸内淋巴结结核患者;(2)肺结核并发糖尿病和矽肺等患者;(3)肺结核并发肺外结核患者。

强化期使用 H-R-Z-E 四联抗结核药品 FDC 治疗 2 个月,继续期使用 H-R 二联抗结核药品 FDC+E 治疗 10 个月。药品用量和用法同结核性胸膜炎。

(三)及时观察和处理常见不良反应

1. 肝损伤:抗结核药品 FDC 中可引起肝损伤的主要药品有异烟肼、利福平、吡嗪酰胺,其次是盐酸乙胺丁醇。70%~80%肝损伤发生在用药后 2 个月内,表现为乏力、食欲不振、恶心、呕吐、上腹不适及胀痛、肝肿大、肝区压痛、尿色加深,如伴有黄疸可有皮肤、巩膜黄染。氨基转移酶<3 倍正常值上限(ULN),无明显症状,无黄疸,可暂不停用抗结核药品 FDC,密切观察下行保肝治疗。氨基转移酶≥3 倍 ULN,有症状或血胆红素≥3 倍 ULN,应停止使用抗结核药品 FDC,同时行保肝治疗并密切观察。

2. 胃肠道反应:抗结核药品 FDC 中利福平、异烟肼、吡嗪酰胺、盐酸乙胺丁醇均可引起胃肠道反应。常表现为恶心、呕吐、胸口烧灼感、腹胀、腹痛和腹泻,个别患者可引起胃炎、胃溃疡及出血。临床应排除因肝损伤所致的消化道反应。轻微症状者可给予甲氧氯普安、抗酸药品等辅助治疗。当反应严重,

发生胃炎、胃溃疡或出血时,停用抗结核药品 FDC,并积极进行对症治疗。

3. 神经系统损害:四联抗结核药品 FDC 中盐酸乙胺丁醇可引起视神经损害,临床表现为眼部不适、异物感、视觉异常、视力下降等。临床发现视神经损害应及时停药,可采用大剂量维生素 B 类及烟酸、复方丹参、硫酸锌等进行辅助治疗。异烟肼也可引起头痛、失眠及肢体末端感觉异常、麻木等表现。可采用维生素 B₆(100~200 mg/d)和多种维生素进行治疗。

4. 变态反应:抗结核药品 FDC 中各种抗结核药品均可引起变态反应。主要表现为皮肤瘙痒、皮疹、腹泻、发热等。轻度反应者,如皮肤瘙痒,可密切观察,暂不停用抗结核药品 FDC,并给予对症、抗过敏治疗。严重反应者,如高热、大疱类皮炎等,应立即停止使用抗结核药品 FDC,并采用糖皮质激素等进行治疗。

5. 血液系统损害:抗结核药品 FDC 中可引起血液系统损害的主要药品是利福平、异烟肼。临床表现为粒细胞减少、贫血、血小板减少,以及出、凝血时间和凝血酶原时间延长。临床应注重早期发现,根据具体情况给予鲨肝醇、利血生、铁剂、维生素 B₁₂、叶酸、维生素 C 等进行辅助治疗。

6. 骨关节损害:抗结核药品 FDC 中可引起骨关节损害的主要药品为吡嗪酰胺。临床表现为高尿酸血症,可出现痛风样关节痛和(或)功能障碍。应调整患者饮食,不食用引起尿酸增高的食物,并且给予对症治疗,必要时停药。

(四)合理进行治疗方案的调整

患者在使用抗结核药品 FDC 进行抗结核治疗过程中,发生严重药品不良反应而不能使用 FDC 继续治疗者,或在治疗前因脏器功能障碍而不能耐受抗结核药品 FDC 治疗者,需及时合理地使用散装抗结核药品对治疗方案进行调整。

1. 治疗方案调整指征:(1)头痛、末梢神经炎,症状轻但经对症治疗不好转;症状较重或服药过程中出现癫痫症状发作时。(2)丙氨酸氨基转移酶升高,超过 3 倍 ULN 时,应及时停用全部抗结核药品,待肝功能恢复后,调整方案或重新治疗。(3)出现严重过敏反应,如过敏性休克、喉头水肿、气道阻塞、大疱类皮炎等,应及时停用全部抗结核药品,立即住院治

疗,调换抗结核药品。(4)胃肠道反应,可将药品分次服用及给予对症治疗,仍不缓解或出现严重反应者,应停用并更改治疗方案。(5)出现视力损害症状应进行眼科检查,若确定为盐酸乙胺丁醇引起的视力损害,应及时更换。(6)出现关节疼痛,经对症治疗未见好转者或症状严重者,应调整抗结核药品治疗方案。

2. 抗结核药品治疗方案调整的原则:(1)保证调整后治疗方案的有效性。(2)原则上在一线抗结核药品范围内进行调整,尽量避免使用二线抗结核药品。(3)新调整方案的疗程应根据结核病治疗原则及疗效确定。

3. 治疗方案调整的方法:(1)不能使用异烟肼的患者。异烟肼诱发癫痫发作或产生严重的肝损伤等,应及时调换抗结核治疗药品,如可用链霉素或盐酸乙胺丁醇替换进行治疗。可将方案 2H-R-Z-E/4H-R 调整为 2S-R-Z-E/6R-E;若不能用链霉素进行替换时,可用 9R-Z-E 方案治疗(9 个月疗程方案);不能用链霉素的患者也可用氧氟沙星或左氧氟沙星替换异烟肼进行治疗。(2)不能使用利福平的患者,可用链霉素或盐酸乙胺丁醇等药品替换。如可将方案 2H-R-Z-E/4H-R 调整为 2S-H-Z-E/6H-E,不能用链霉素的患者也可用氧氟沙星或左氧氟沙星替换利福平。(3)不能使用吡嗪酰胺的患者可调整方案为 9 个月的化疗方案,即 2H-R-Z-E/4H-R 调整为 9R-H-E。(4)不能使用盐酸乙胺丁醇的患者可采用链霉素进行替换,如可将方案 2H-R-Z-E/4H-R 调整为 2H-R-Z-S/4H-R。

(五)使用抗结核药品 FDC 的注意事项

1. 治疗前和治疗中应注意治疗的禁忌证:(1)对利福平、异烟肼、吡嗪酰胺、盐酸乙胺丁醇或任何辅料过敏者。(2)用药前肝功能异常者、胆管梗阻者、3 个月以内孕妇、痛风患者、精神疾患及癫痫患者、糖尿病有眼底病变者、卟啉病患者。(3)严重肾功能不全患者。

2. 特殊人群行抗结核药品治疗时的管理:(1)使用抗结核药品 FDC 治疗遇有视力方面缺陷的患者时,建议在开始使用和使用过程中对患者定期做眼部检查,包括分辨力、颜色辨别和视野的检查。在治疗期间若出现视力受损应停止继续使用。(2)孕妇及哺乳期妇女用药。禁用于妊娠前 3 个月的孕

妇。利福平能透过胎盘,在妊娠期的最后几周使用利福平能导致母体和新生儿发生产后出血,因此推荐在妊娠期的最后 1 个月,母体及分娩后的新生儿口服维生素 K。由于异烟肼对胎儿可能产生神经毒性作用,妊娠期间需要补充维生素 B6。利福平、异烟肼、吡嗪酰胺和盐酸乙胺丁醇均能进入乳汁,服药期间建议不要进行哺乳。(3)我国抗结核药品 FDC 为成人患者剂型,不适宜用于儿童结核病患者治疗。(4)65 岁以上老年患者应按肾功能检测情况调整用量。

3. 注意药品及药品与食品之间的相互作用:

(1)抗酸药能降低利福平、异烟肼、盐酸乙胺丁醇的生物利用度。为避免此种情况的发生,应当在服用抗酸药前至少 1 h 服用抗结核药品 FDC。(2)利福平和异烟肼可以对一些药品产生拮抗作用,如:苯妥英、华法林和茶碱类药品。(3)利福平有酶诱导作用,不宜与下列药品同时使用:奈韦拉平、辛伐他汀、口服避孕药和利托那韦。(4)异烟肼可能会抑制单胺氧化酶和双胺氧化酶。食用含酪氨酸(如奶酪、红酒)或者含组氨酸(如金枪鱼)的食品可能会引起头痛、心悸、潮红等症状。

七、抗结核药品 FDC 需求量的测算及库房管理

(一)抗结核药品 FDC 需求量的测算

为保证抗结核药品 FDC 持续不间断的供应,降低出现过期失效的风险,每年度应根据患者登记情况,进行药品需求量的测算,及时开展药品招标、采购、运输、储存等工作。在药品需求量测算工作中,要包括抗结核药品 FDC 和散装抗结核药品两部分。抗结核药品 FDC 年度药品需求测算方法主要有 2 种:消耗量测算法和患者数量测算法^[24]。

1. 消耗量测算法:消耗量测算法是根据以往药品消耗情况,预测下一年度药品需求的方法。该方法需要有既往准确的药品消耗信息,同时当地患者发现数量平稳,否则测算的药品需求量将与实际有较大出入。

测算公式:需求量=(平均月消耗量×12+平均月消耗量×12×25%)—现有库存量。注:公式中 12 指全年 12 个月,25%为增加的缓冲库存率。

2. 患者数量测算法:分别以抗结核药品 FDC 与散装药品进行测算。

1)抗结核药品 FDC 需求量:根据估算当年肺结

核患者登记总例数和当地患者平均体质量,测算抗结核药品 FDC 的需求量。

$H-R-Z-E$ 需求量 $=(n \times 60 \times \text{每日服药片数} + n1 \times \gamma1 \times 30 \times \text{每日服药片数}) - \text{现有库存量}$ 。注:公式中 n 为患者总例数; $n1$ 为病原学阳性患者例数; $\gamma1$ 为病原学阳性患者 2 个月末痰菌未阴转的比率,按 15% 计算;“60”为强化期服药次数;“30”为涂阳患者 2 个月末痰菌未阴转患者增加 1 个月强化期的服药次数;“服药片数”按照体质量 55 kg 计算。

$H-R$ 需求量 $=(n1 \times 120 \times \text{每日服药片数} + n2 \times 300 \times \text{每日服药片数}) - \text{现有库存量}$ 。注:公式中 $n1$ 为普通肺结核患者例数,占患者总例数的 80%; $n2$ 为结核性胸膜炎加其他肺结核或并发症患者例数,约占患者总例数的 20%;“120”为普通肺结核患者继续期服药次数;“300”为结核性胸膜炎和其他肺结核患者继续期的服药次数。“服药片数”按照体质量 55 kg 计算。

2) 散装药品需求量:(1) 盐酸乙胺丁醇。盐酸乙胺丁醇需求量 $=(n1 \times \text{替换 FDC 使用散装药品治疗的患者比率} \times 60 \times \text{每日服药片数} + n2 \times 300 \times \text{每日服药片数}) - \text{现有库存量}$ 。注:公式中 $n1$ 为普通肺结核患者例数,约占患者总例数的 80%; $n2$ 为结核性胸膜炎加其他肺结核类型或并发症患者例数,约占总患者例数的 20%。替换 FDC 使用散装药品治疗的患者占比约为 5%。“服药片数”按照体质量 55 kg 计算。(2) 其他散装药品(指除盐酸乙胺丁醇外的药品)。其他散装药品的需求量 $= \text{预计发现患者例数} \times \text{替换 FDC 使用散装药品治疗的患者比率} \times \text{用药时间} \times \text{每日服药片数} - \text{现有库存量}$ 。

(二) 药品库房管理

药品在库房储存中,应保存在适宜的湿度和温度下,根据 2015 年版《中国药典》(二部)关于药品储藏条件的规定,抗结核药品的储藏条件见表 6。

表 6 抗结核药品贮藏条件参考表

药品名称	贮藏条件
FDC(H-R-Z-E)	遮光,密封,在干燥处保存
FDC(H-R)	遮光,密封,在干燥处保存
FDC(H-R-Z)	遮光,密封,在干燥处保存
异烟肼片	遮光,密封,在干燥处保存
利福平胶囊	密封,在阴暗干燥处保存
吡嗪酰胺片/胶囊	遮光,密封保存
盐酸乙胺丁醇片/胶囊	遮光,密封,在干燥处保存

注 H:异烟肼;R:利福平;Z:吡嗪酰胺;E:盐酸乙胺丁醇

(三) 库存控制

库存控制,是指合理控制库存药品数量,在保证

药品持续不间断供应的前提下,避免药品的过期浪费,降低药品储存、申领和调剂所需的费用。

各级疾病预防控制机构与结核病定点医疗机构要建立沟通机制,及时通报结核病定点医疗机构肺结核患者的登记治疗情况;各结核病定点医疗机构要建立药品库存预警机制,根据本地区患者发现水平、到上级单位领药所需时间(运输时间)和费用等因素,合理设置本单位药品供应周期、最大库存量和最小库存量,确保不间断地提供药品供应,同时确保药品的正确使用和管理。

执笔者 102206 北京,中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心(周林);101149 首都医科大学附属北京胸科医院(陆宇)

参与讨论与撰写本共识的单位与作者如下(排名不分先后) 102206 北京,中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心(陈明亭、刘二勇、王倪);510630 广州,广东省结核病控制中心(钟球);101149 首都医科大学附属北京胸科医院(马珂、陈效友、高孟秋、初乃惠);100700 北京,中国中医科学院(马艳);200051 上海市疾病预防控制中心(沈鑫);200433 同济大学附属上海市肺科医院(肖和平、沙巍);200040 上海,复旦大学附属华山医院(张文宏);201508 上海市公共卫生临床中心(卢水华);310051 杭州,浙江省疾病预防控制中心(王晓萌);210009 南京,江苏省疾病预防控制中心(陆伟、竺丽梅);410013 长沙,湖南省结核病防治所(白丽琼);710048 西安,陕西省结核病防治研究所(张天华);400050 重庆市结核病防治所(胡代玉);350001 福州,福建省疾病预防控制中心(林淑芳);650022 昆明,云南省疾病预防控制中心(许琳);110005 沈阳,辽宁省疾病预防控制中心(蒋轶文);518000 深圳市慢性病防治中心(余卫业、谭卫国);518112 深圳市第三人民医院(邓国防、李国保);230000 合肥,安徽省胸科医院(王华);330006 南昌,江西省胸科医院(宗佩兰);050048 石家庄,河北省胸科医院(谢兰品);545005 柳州,广西壮族自治区龙潭医院(刘爱梅);710100 西安市胸科医院(党丽云);215007 苏州市第五人民医院(吴妹英);550002 贵阳市公共卫生救治中心(蔡翠);400036 重庆市公共卫生医疗救治中心(严晓峰);116200 大连市结核病医院(路希维);610066 成都市公共卫生临床医疗中心(吴桂辉);830000 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区第六人民医院(关文龙);650041 昆明市第三人民医院(李明武)

指导专家 马珂 成诗明

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization, 2019.

- [2] The promise and reality of fixed-dose combinations with rifampicin. A joint statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease and the Tuberculosis Programme of the World Health Organization. *Tubercule Lung Dis*, 1994, 75 (3): 180-181. doi: 10. 1016/0962-8479 (94) 90004-3.
- [3] Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, et al. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bull World Health Organ*, 2001, 79(1): 61-68.
- [4] 李运葵, 何金戈, 李婷, 等. 抗结核固定剂量复合制剂治疗初治肺结核患者的不良反应监测结果分析. *中国防痨杂志*, 2016, 38 (6): 465-470. doi: 10. 3969/j. issn. 1000-6621. 2016. 06. 009.
- [5] 李运葵, 何金戈, 李婷, 等. 四川省抗结核固定剂量复合制剂与板式组合药治疗效果分析. *预防医学情报杂志*, 2016, 32(4): 359-364.
- [6] 孔雯, 刘巧. 我省抗结核固定剂量复合制剂使用情况分析. *临床肺科杂志*, 2014, 19(7): 1275-1277. doi: 10. 3969/j. issn. 1009-6663. 2014. 07. 039.
- [7] 张国钦, 商健, 张玉华, 等. 天津市试点推行抗结核固定剂量复合制剂(FDC)应用效果分析. *现代预防医学*, 2014, 41(14): 2661-2664, 2666.
- [8] 中华人民共和国国务院办公厅. 全国结核病防治规划(2011—2015). 国办发[2011]53号. 2011-11-17.
- [9] 刘勇, 张智洁, 王群, 等. 抗结核药复方制剂的体外药效学研究. *中华医院感染学杂志*, 2001, 11(6): 460-461, 477. doi: 10. 3321/j. issn: 1005-4529. 2001. 06. 031.
- [10] 赵伟杰, 李惠文, 梁桂芳, 等. 国产含利福平复方制剂药效学及药动学研究. *中国药师*, 2007, 10(7): 637-640. doi: 10. 3969/j. issn. 1008-049x. 2007. 07. 006.
- [11] 朱莉贞, 严碧涯, 马伟路. 固定剂量复合剂卫非特/卫非宁治疗结核病的临床对照研究. *中华结核和呼吸杂志*, 1998, 21(11): 645-647.
- [12] 成诗明, 王黎霞, 陈明亭, 等. 固定剂量复合制剂在国家结核病防治规划中的应用研究报告. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2010.
- [13] 谭卫国, 杨应周, 吴清芳, 等. 抗结核固定剂量复合制剂与板式组合药物治疗肺结核效果分析对比. *中国防痨杂志*, 2007, 29(2): 117-121.
- [14] 钟球, 高翠南, 方兰君, 等. 四联抗结核固定剂量复合制剂的临床疗效研究. *中国防痨杂志*, 2010, 32(3): 162-167.
- [15] Becker C, Dressman JB, Junginger HE, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: rifampicin. *J Pharm Sci*, 2009, 98(7): 2252-2267. doi: 10. 1002/jps. 21624.
- [16] 兰静, 胡昌勤. 制剂中利福平晶型的确定. *中国抗生素杂志*, 2003, 28(6): 347-350.
- [17] Singh S, Mariappan TT, Sharda N, et al. The reason for an increase in decomposition of rifampicin in the presence of isoniazid under acid conditions[J/OL]. *Pharmacy Pharmacol Commun*, 2000, 6(9): 405-410. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1211/146080800128736277>.
- [18] Bhutani H, Singh S, Jindal KC, et al. Mechanistic explanation to the catalysis by pyrazinamide and ethambutol of reaction between rifampicin and isoniazid in anti-TB FDCs. *J Pharm Biomed Anal*, 2005, 39(5): 892-899. doi: 10. 1016/j. jpba. 2005. 05. 015.
- [19] 郭善斌, 肇丽梅, 邱枫, 等. 异福酰胺片人体生物利用度和药代动力学研究. *中国药房*, 2003, 14(2): 95-97.
- [20] Xu J, Jin H, Zhu H, et al. Oral bioavailability of rifampicin, isoniazid, ethambutol, and pyrazinamide in a 4-drug fixed-dose combination compared with the separate formulations in healthy Chinese male volunteers. *Clin Ther*, 2013, 35(2): 161-168. doi: 10. 1016/j. clinthera. 2013. 01. 003.
- [21] Zhu H, Guo SC, Hao LH, et al. Relative bioavailability of rifampicin in four Chinese fixed-dose combinations compared with rifampicin in free combinations. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(4): 433-437. doi: 10. 4103/0366-6999. 151061.
- [22] 郭少晨, 朱慧, 徐建, 等. 两种国产抗结核固定剂量复合剂中利福平的药代动力学和生物等效性研究. *中国防痨杂志*, 2014, 36(12): 1075-1079. doi: 10. 3969/j. issn. 1000-6621. 2014. 12. 015.
- [23] 张斯钰, 白丽琼, 谭红专, 等. Morisky 服药依从性量表在肺结核患者中的应用. *中国防痨杂志*, 2010, 32(9): 527-530.
- [24] 张斯钰, 白丽琼, 谭红专, 等. 初治涂阳肺结核患者服用固定剂量复合制剂与板式组合药的疗效比较. *中国防痨杂志*, 2011, 33(10): 655-658.
- [25] 王宇. 全球基金结核病控制项目在中国——成就与经验. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [26] 周宇辉, 刘剑君. 创新结核病控制——中盖结核病项目三期典型实践. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [27] 王倪, 周林, 池俊英, 等. 不同服药方式抗结核固定剂量复合剂的疗效与不良反应分析. *现代预防医学*, 2012, 39(23): 6275-6277.
- [28] 周林, 王倪, 刘二勇, 等. 5981例肺结核患者服用抗结核固定剂量复合制剂所致肝损伤分析. *中国防痨杂志*, 2014, 36(4): 256-259. doi: 10. 3969/j. issn. 1000-6621. 2014. 04. 007.
- [29] 周林, 王倪. 抗结核药品管理手册. 2版. 北京: 人民军医出版社, 2011.
- [30] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅. 中国结核病预防控制工作技术规范(2020年版). 国卫办疾控函[2020]279号. 2020-04-02.

(收稿日期: 2020-06-28)

(本文编辑: 薛爱华)