

· 论著 ·

复治肺结核患者初治时使用利福类药物剂量的调查

杜建 钟球 傅衍勇 陈玲 李波 林明贵 黎友伦 梁焯 尚好珍 马丽萍 闫兴录
 王晓萌 纪滨英 高飞 陈森林 吴湘 崔爱东 张朋 孙瑞敏 曹文利 张海晴 谢莉
 陈东进 戈启萍 黄学锐 陈效友 韩喜琴 马艳 姜晓颖 李亮 李琦 高微微

【摘要】 目的 调查复治肺结核患者在初治时使用利福类药物(利福平和利福喷丁)的剂量情况。**方法** 于 2009 年 7 月至 2012 年 4 月,选取我国部分省市 31 家结核病防治机构和结核病专科医院中诊断的复治肺结核患者为调查对象,共 742 例。采用回顾性研究方法,收集患者既往在第一次治疗结核病(初治)时使用利福类药物治疗的剂量、体质量及性别等信息,根据既往使用利福类药物方法与患者年龄、体质量分组,分析利福类药物是否按照我国肺结核治疗指南所规定的剂量用药。**结果** 共纳入患者 742 例,女 196 例(26.4%),男 546 例(73.6%)。采用利福平每日疗法组 522 例,用药剂量正确 154 例(29.5%),用药剂量不足 363 例(69.5%),用药剂量过大 5 例(1.0%)。采用利福喷丁间歇疗法组 29 例,用药剂量正确 13 例,用药剂量不足 15 例,用药剂量过大 1 例。采用利福平隔日疗法组 191 例,用药剂量正确 175 例(91.6%),用药剂量不足 15 例(7.9%),用药剂量过大 1 例(0.5%)。利福平隔日疗法组中,用药剂量正确的比例高于其他两组,经 Fisher 确切概率法检验,差异有统计学意义($P=0.000$)。**结论** 参与调查的结核病防治机构及专科医院大部分的复治肺结核在初治期间使用利福类药物剂量不足,在一定程度上可能影响了患者的治疗效果。

【关键词】 结核,肺; 利福霉素类; 回顾性研究

Survey on first use of Rifamycin drugs dose with retreatment pulmonary tuberculosis patients DU Jian*, ZHONG Qiu, FU Yan-yong, CHEN Ling, LI Bo, LIN Ming-gui, LI You-lun, LIANG Xuan, SHANG Hao-zhen, MA Li-ping, YAN Xing-lu, WANG Xiao-meng, JI Bin-ying, GAO Fei, CHEN Sen-lin, WU Xiang, CUI Ai-dong, ZHANG Peng, SUN Rui-min, CAO Wen-li, ZHANG Hai-qing, XIE Li, CHEN Dong-jin, GE Qi-ping, HUANG Xue-rui, CHEN Xiao-you, HAN Xi-qin, MA Yan, JIANG Xiao-ying, LI Liang, LI Qi, GAO Wei-wei. * Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute/Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China

Corresponding authors: LI Liang, Email: Liliang69@hotmail.com; LI Qi, Email: lq0703@hotmail.com; GAO Wei-wei, Email: gwwjys@sina.com

【Abstract】 Objective To survey rifamycin drugs dose (rifampin and rifapentine) used with retreatment pulmonary tuberculosis patients for the first treatment. **Methods** A total of 742 retreatment pulmonary tuberculosis patients were selected from 31 tuberculosis dispensaries and special hospitals of partial provinces and cities in China from July 2009 to April 2012. The used dose, weight, gender and other information of patients were collected for the first treatment to use rifamycin drugs by retrospective method, and were grouped according to the use of rifamycin drugs and patients' weight. We then analyze the dose of rifamycin drugs which were used whether was complicated with the Chinese guidelines for drug dose standard. **Results** A total of 742 patients were enrolled, of which 196 cases were female (26.4%), 546 cases were male (73.6%). 522 cases used daily therapy, of which 154

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2016.01.010

基金项目:“十一五”国家科技重大专项(2008ZX10003-015、2008ZX10003-014、2008ZX10003-008)

作者单位:101149 首都医科大学附属北京胸科医院 北京市结核病胸部肿瘤研究所(杜建、谢莉、戈启萍、黄学锐、陈效友、韩喜琴、马艳、姜晓颖、李亮、李琦、高微微);广东省结核病控制中心(钟球);天津市结核病控制中心(傅衍勇);遵义医学院附属医院(陈玲);北京结核病控制研究所门诊部(李波);解放军第三〇九医院结核科(林明贵);重庆医科大学附属第一医院结核科(黎友伦);沈阳市胸科医院(梁焯);新乡医学院第一附属医院结核科(尚好珍);河南省疾病预防控制中心结核病防制研究所(马丽萍);黑龙江省结核病防治所(闫兴录);浙江省疾病预防控制中心结防所(王晓萌);哈尔滨市胸科医院(纪滨英);内蒙古自治区第四医院(高飞);湖北省荆州市传染病医院(陈森林);湖北省荆门市疾病预防控制中心结核病防治所(吴湘);包头市第三人民医院结核科(崔爱东);唐山市第四医院结核科(张朋);秦皇岛市第三医院结核科(孙瑞敏);北京老年医院门诊部(曹文利);徐州市传染病医院结核科(张海晴);北京京煤集团总医院结核科(陈东进)

通信作者:李亮,Email:Liliang69@hotmail.com;李琦,Email:lq0703@hotmail.com;高微微,Email:gwwjys@sina.com

patients were used the correct dose, 363 cases (69.5%, 363/522) were used low doses, 5 cases (1%, 5/522) for too large doses. 29 cases used rifapentine intermittent therapy, of which 13 patients' drug dose was correct for, 15 cases were used low doses, 1 cases's dose is too large. 191 patients were used alternate-day therapy with rifampicin, of which 175 (91.6%) cases were correct, 15 (7.9%) cases were used low doses, 1 (0.5%) cases' dose was too large. The correct rate of rifampicin dose in alternate-day therapy group was higher than the other two groups. The difference was significant ($P=0.000$). **Conclusion** The dose of rifampicin drugs was low for retreatment pulmonary tuberculosis patients in many tuberculosis dispensaries and special hospitals, which may affect the treatment effect of the patients.

【Key words】 Tuberculosis, pulmonary; Rifampicins; Retrospective studies

初治肺结核患者是否规范使用利福平合理剂量,在一定程度上决定其预后情况。患者一旦因某种原因致其对利福平产生耐药,则会增加复治标准化疗方案的失败率^[1]。为此,笔者选取中国部分省市结核病防治机构确诊的复治肺结核患者,调查其在初治时使用利福类药物(利福平或利福喷丁)剂量是否符合我国结核病治疗指南的要求,以期为合理使用利福类药物剂量提供借鉴和参考。

对象和方法

1. 调查对象:2009 年 7 月至 2012 年 4 月,在北京、上海、广东、天津、河北、河南、内蒙古、陕西、黑龙江、辽宁、湖北、湖南、云南、贵州、重庆、浙江、江苏、广西、青海等 31 家结核病防治机构和结核病专科医院中,选取确诊的复治肺结核患者,即患者痰涂片抗酸杆菌染色阳性和痰 Mtb 罗氏培养阳性,菌种鉴定为结核分枝杆菌,且初治时使用过利福类药物散装药或板式组合药的患者。排除资料填写严重缺项、使用抗结核药物叙述不清和使用固定复合剂者;涂阳培阴、非结核分枝杆菌肺病、合并肺外结核者;合并严重心肝肾疾病、血液病、营养不良、HIV 阳性、糖尿病并发症、尘肺、高龄和儿童患者等。最终纳入研究的调查对象共计 742 例。

2. 调查方法:采取回顾性分析方法,调查患者初治时所服用的利福类药物的剂量情况。将调查对象分为 3 组,即利福平每日疗法组(I 组)、利福喷丁每周 2 次间歇疗法组(II 组)、利福平隔日间歇疗法组(III 组)。收集各组调查对象利福类药物使用剂量、年龄、性别、体质量等信息。结合患者体质量分析其利福类药物的使用剂量是否合理,判断标准参考文献^[2-3],即利福平每日疗法正确用药剂量为:体质量 <50 kg 者,每日服用 450 mg;体质量 ≥ 50 kg 者,每日服用 600 mg;每日最大剂量 600 mg。利福喷丁间歇疗法的正确用药剂量为:体质量 <50 kg 者,服用 450 mg;体质量 ≥ 50 kg 者,服用 600 mg。利福平隔日疗法的正确用药剂量:不论体质量 <50 kg 或

体质量 ≥ 50 kg,均为同一剂量 600 mg,如低于或高于此剂量则视为剂量不足或剂量过高。

3. 质量控制:调查对象信息收集采用本研究制定的统一信息表,为保证研究质量,在调查期间进行不定期督导。对实验室人员集中进行技术规范培训和调查表填写培训,保证调查实施过程中及时填表并实时网上传报,并对录入的信息及时进行核对。

4. 统计学分析:采用 SPSS 17.0 软件进行数据整理及统计学分析。将调查对象按每相隔 10 岁分为一组,体质量根据抗结核药品说明书分为 3 组(<50 kg、 $50\sim$ kg、 ≥ 70 kg)。对不同性别、年龄、体质量组的剂量使用情况差异的比较采用 Pearson 卡方检验和 Fisher 精确概率法进行分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况:纳入研究的 742 例调查对象中,包括女 196 例(26.4%),男 546 例(73.6%)。年龄范围:15~80 岁,集中分布在 20~59 岁,占 86.1%(639/742)。体质量范围:32.5~115.0 kg,集中分布在 50.0~70.0 kg,占 67.1%(498/742)。其中,利福平每日疗法组 522 例(70.4%)、利福喷丁间歇疗法组 29 例(3.9%)、利福平隔日疗法组 191 例(25.7%)。

2. 利福平每日疗法用药情况:利福平每日疗法组中,用药剂量正确者共 154 例(29.5%),包括:体质量 <50 kg 服用 450 mg 者 100 例(19.2%);体质量 ≥ 50 kg 服用 600 mg 者 54 例(10.3%)。用药剂量不足者 363 例(69.5%),包括:体质量 ≥ 50 kg 服用 450 mg 者 357 例(68.4%);服用 300 mg 者 6 例(1.1%)。服药剂量过大者 5 例(1.0%),包括:体质量 <50 kg 服用 600 mg 者 4 例(0.8%);750 mg 者 1 例(0.2%)。采用 Fisher 精确概率法检验,男性用药剂量正确者多于女性,体质量 <50 kg 组用药剂量正确者高于其他体质量组,差异均有统计学意义,见表 1。

表 1 利福平每日疗法组药物剂量应用情况的比较

对象特征	例数	剂量不足	剂量过量	剂量正确	Fisher 检验
性别					$P=0.000$
女	140	78(55.7)	2(1.4)	60(42.9)	
男	382	285(74.6)	3(0.8)	94(24.6)	
年龄组(岁)					$P=0.404$
≤ 19	17	7(41.2)	0(0.0)	10(58.8)	
20~	100	71(71.0)	1(1.0)	28(28.0)	
30~	117	82(70.1)	2(1.7)	33(28.2)	
40~	132	91(68.9)	1(0.7)	40(30.3)	
50~	96	67(69.8)	1(1.0)	28(29.2)	
60~	45	36(80.0)	0(0.0)	9(20.0)	
≥ 70	15	9(60.0)	0(0.0)	6(40.0)	
体质量(kg)					$P=0.000$
< 50	110	6(5.4)	4(3.6)	100(90.9)	
50~	347	304(87.6)	1(0.3)	42(12.1)	
≥ 70	65	53(81.5)	0(0.0)	12(18.5)	
合计	522	363(69.5)	5(1.0)	154(29.5)	

注 表中括号外数值为“患者例数”,括号内数值为“构成比(%)”

3. 利福喷丁间歇疗法组每天用药情况:利福喷丁间歇疗法组中,用药剂量正确者 13 例,包括:体质量 < 50 kg 服用 450 mg 者 2 例;体质量 ≥ 50 kg 服用 600 mg 者 11 例。剂量不足者,即体质量 ≥ 50 kg 服用 450 mg 者 15 例。剂量过大者,即体质量 < 50 kg 服用 600 mg 者 1 例。男性使用剂量正确者数量高

于女性,差异有统计学意义,见表 2。

4. 利福平隔日疗法组用药情况:利福平隔日疗法组中,用药剂量正确者 175 例(91.6%),用药剂量不足者 15 例,剂量过量 1 例。经 Fisher 确切概率法检验,各组用药剂量间差异均无统计学意义,见表 3。

表 2 利福喷丁间歇疗法组药物剂量应用情况的比较

对象特征	例数	剂量不足	剂量过量	剂量正确	Fisher 检验
性别					$P=0.009$
女	10	8	1	1	
男	19	7	0	12	
年龄组(岁)					$P=0.365$
≤ 19	3	3	0	0	
20~	5	2	0	3	
30~	11	4	1	6	
40~	3	2	0	1	
50~	5	4	0	1	
60~	2	0	0	2	
≥ 70					
体质量(kg)					$P=0.049$
< 50	3	0	1	2	
50~	23	14	0	9	
≥ 70	3	1	0	2	
合计	29	15	1	13	

表 3 利福平隔日疗法组药物剂量应用情况的比较

对象特征	例数	剂量不足	剂量过量	剂量正确	Fisher 检验
性别					$P=0.819$
女	46	4(8.7)	0(0.0)	42(91.3)	
男	145	11(7.6)	1(0.7)	133(91.7)	
年龄组(岁)					$P=0.459$
≤ 19	3	0(0.0)	0(0.0)	3(100.0)	
20~	39	3(7.7)	1(2.6)	35(89.7)	
30~	44	4(9.1)	0(0.0)	40(90.9)	
40~	44	4(9.1)	0(0.0)	40(90.9)	
50~	43	1(2.3)	0(0.0)	42(97.7)	
60~	13	2(15.4)	0(0.0)	11(84.6)	
≥ 70	5	1(20.0)	0(0.0)	4(80.0)	
体质量(kg)					$P=0.335$
< 50	54	4(7.4)	0(0.0)	50(92.6)	
50~	128	9(7.0)	1(0.8)	118(92.2)	
≥ 70	9	2(22.2)	0(0.0)	7(77.8)	
合计	191	15(7.9)	1(0.5)	175(91.6)	

注 表中括号外数值为“患者例数”,括号内数值为“构成比(%)”

5. 利福类药物用药情况比较:利福平每日疗法组剂量正确者占 29.5%(154/522),剂量不足占 69.5%(363/522);利福喷丁间歇疗法组中,用药剂量正确率为 44.8%(13/29),剂量不足率为 51.7%(15/29);利福平隔日疗法组中,用药剂量正确率为 91.6%(175/191),剂量不足率最低,仅为 7.9%(15/191),经 Fisher 确切概率法检验,三组间差异有统计学意义($P=0.000$)。

讨 论

本次调查发现,我国部分省市肺结核初治时使用利福平每日疗法用药剂量不足者在不同服用方法中所占比率最高达 69.5%,用药剂量正确者仅占 29.5%,不足 1/3。利福喷丁用药剂量也类似,正确者占 44.8%,不足 1/2。这可能与医生在个体化治疗时顾虑或恐惧利福平的不良反应^[4-5],以及与患者在家自服药,缺乏管理有关。同样类似的不合理现象在多个国家和地区(肯尼亚、马拉维、尼泊尔、塞内加尔和中国台北)也均有发生^[6]。而在结核病防治所,使用我国固定版式组合药,则利福平使用正确剂量达 91.6%。可能与固定版式组合药物受人为影响因素小或患者肺内病变相对较轻,并发症少,因而医生顾虑少有关。

药物剂量过低会导致 Mtb 处于低药物抑菌浓

度的环境下,从而降低其疗效,并易产生耐药^[7]。国外学者分析耐药产生的原因,其中之一就是未给患者足够有效剂量的药物^[8]。此外,有研究显示,利福平的血药浓度与体质量相关,较高体质量可使利福平的血药浓度降低^[9-10]。另有学者对 46 例患者的研究显示,利福平的平均血浆峰浓度每日 600 mg 剂量组要高于每日 450 mg 剂量组,差异有统计学意义,但两组的丙氨酸氨基转移酶水平未见差异^[11]。本研究各组患者的体质量集中分布在 50~70 kg。而各组中出现的剂量不足的情况也集中在此体质量范围之内。即体质量 ≥ 50 kg 者,剂量未按要求给药,仅给予了低剂量的利福平(450 mg/d),这将会导致血浆浓度低,影响其杀菌效果。已有研究证实,利福平 450 mg/d 早期杀菌力低于 600 mg/d^[12]。这应引起我们足够的重视。如继续目前的给药习惯,将可能导致医源性利福平耐药性增加或影响其治疗效果。

早期文献显示,利福平的不良反应可发生黄疸型肝细胞坏死性肝炎而导致患者死亡^[13]。利福平也可发生急性过敏反应,但发生率极低,如抢救不及时或发生于老年患者仍可致命^[14],在抗结核药物引起的肝损伤中,甚至有 33% 的患者发生肝损伤但未出现明显症状^[15],由此可见,需加强抗结核药物不良反应的监测,早期发现并防范不良反应的发生。

本项调查也存在不足,即没有排除初治时患者服药后有胃肠道反应而致使医生或患者减少使用利福类药物剂量的情况;剂量不足与导致复治或产生耐药的关系影响因素众多,且缺乏当时治疗成功的患者作为对照。总之,国内尚未见多中心大样本调查评价过利福类药物使用剂量问题。此次的调查和评价对目前、以至于将来对利福类药物的合理应用将起到一定的指导作用。

志谢 解放军第三〇九医院(梁建琴)、安徽省胸科医院(陈根旺)、湖南省结核病医院(杨坤云)、黑龙江省传染病防治院(刘玉琴)、首都医科大学附属北京胸科医院(唐神结)、山东省胸科医院(邱丽华)、陕西省结核病防治院(牛国强)、深圳市第三人民医院(余卫业)、上海市疾病预防控制中心(李向群)、广州市胸科医院(谭守勇)、河北省疾病预防控制中心(张联英)、广西壮族自治区疾病预防控制中心(刘飞鹰)、重庆市结核病防治所(胡代玉)、云南省疾病预防控制中心(张艳玲)对本研究的大力支持

参 考 文 献

- [1] 罗萍,屠德华,洪峰,等. 177 例复治肺结核使用标准复治方案的疗效分析. 中国防痨杂志, 2013, 35(5): 347-351.
- [2] 中华人民共和国卫生部疾病预防控制局, 中华人民共和国卫生部医政司, 中国疾病预防控制中心. 中国结核病防治规划实施工作指南(2008 年版). 北京: 中国协和医科大学出版社, 2009: 116.
- [3] 中华医学会. 临床诊疗指南——结核病分册. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 121.
- [4] 谢莉,高微微,卜建玲,等. 702 例抗结核药物所致不良反应分析. 中国防痨杂志, 2008, 30(4): 275-278.
- [5] 夏愔愔,詹思延. 国内抗结核药物不良反应发生率的综合分析. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(6): 419-423.
- [6] Chiang CY, Bai KJ, Lee CN, et al. Inconsistent dosing of anti-tuberculosis drugs in Taipei, Taiwan. Int J Tuberc Lung Dis, 2010, 14(7): 878-883.
- [7] Norval PY. Review of prescribing practices: an essential tool for measuring the quality of tuberculosis services. Int J Tuberc Lung Dis, 2010, 14(7): 795.
- [8] Curry FJ. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians. 2nd ed. California: National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2011: 108-109.
- [9] Nijland HM, Ruslami R, Stalenoef JE, et al. Exposure to rifampicin is strongly reduced in patients with tuberculosis and type 2 diabetes. Clin Infect Dis, 2006, 43(7): 848-854.
- [10] Ruslami R, Nijland HM, Adhiarta IG, et al. Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in pulmonary tuberculosis patients with type 2 diabetes. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(3): 1068-1074.
- [11] Ruslami R, Nijland H, Aarnoutse R, et al. Evaluation of high-versus standard-dose rifampin in Indonesian patients with pulmonary tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(2): 822-823.
- [12] Steingart KR, Jotblad S, Robsky K, et al. Higher-dose rifampin for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis, 2011, 15(3): 305-316.
- [13] 张敦熔. 结核病新概念. 北京: 中国农业科学技术出版社, 1995.
- [14] 屠德华,万利亚. 现代结核病控制理论与实践. 北京: 现代教育出版社, 2009.
- [15] Shang P, Xia Y, Liu F, et al. Incidence, clinical features and impact on anti-tuberculosis treatment of anti-tuberculosis drug induced liver injury (ATLI) in China. PLoS One, 2011, 6(7): e21836.

(收稿日期: 2015-04-24)

(本文编辑: 李敬文)

全国结核病诊疗与防控暨首届中西医结合治疗基础 与临床新进展研讨会征文通知

由中国人民解放军第三〇九医院全军结核病研究所、《中国防痨杂志》和《结核病与肺部健康杂志》编委会联合主办,长春市传染病医院协办的国家级继续医学教育项目“全国结核病诊疗与防控暨首届中西医结合治疗基础与临床新进展研讨会”拟于 2016 年 8 月在吉林省延吉市召开。本届会议将邀请国内著名结核病防治领域专家,针对结核病诊疗与防控,尤其是在中西医结合治疗方面的基础研究、中医药研发和结核病治疗的新技术和新成果进行探讨交流。会议现广泛征集有关论文,具体要求如下:

1. 征文内容:稿件内容为结核病基础研究、临床应用基础研究新进展;结核病诊疗和防控的新技术、新方法和新经验,包括中医药研发、中西医结合治疗、中药作用机制等。以上所述内容的论著、专家论坛、综述、学术争鸣等类型稿件均可投稿。

2. 征文要求:未在国内公开发表,论著类稿件需要全文+800 字左右的摘要,也可仅提供符合要求的摘要;其

他类型稿件为全文投稿。稿件格式要求请登录 www.zg-flzz.cn 查阅;稿件通过 Email 发送,注明“中西医结合会议征文”。请务必附第一作者与通信作者的通信地址、联系电话、手机。入选论文将纳入会议《论文汇编》,优秀论文将由大会学术委员会推荐刊登于《中国防痨杂志》或《结核病与肺部健康杂志》。与会人员均可获得国家级继续医学教育学分证书。征文截稿日期为 2016 年 7 月 10 日(以 Email 投递日期为准)。联系人:李敬文,手机:13691010045;电话(传真):010-62257587;Email:lijwflzz@163.com。地址:北京市西城区东光胡同 5 号(邮编:100035)。

会议欢迎广大希望了解结核病诊疗与防控领域新技术、新方法和中西医结合治疗新进展的专家无论投稿与否均踊跃报名参会。会议盖章的纸质版正式通知将在会前 1 个月邮寄。

中国人民解放军第三〇九医院全军结核病研究所
《中国防痨杂志》期刊社