

# 抗结核固定剂量复合剂的疗效和不良反应观察

王谦信<sup>1</sup>, 樊国芳<sup>1</sup>, 陈水芳<sup>2</sup>

(1. 浙江省常山县人民医院, 浙江 常山 324200; 2. 浙江省常山县疾病预防控制中心, 浙江 常山 324200)

抗结核固定剂量复合剂(fixed dose combination, FDC)是将两种以上抗结核药物按一定的剂量配方制成的复方制剂。与散药相比,简化了处方和药品供应管理,避免不规范的单一用药和选择用药及由此导致的耐药性,且由于服药片数少,有利于提高患者治疗依从性<sup>[1]</sup>。但是,由于固定剂量复合剂药片较大,且是复合制剂,患者口服较困难,一旦出现药物不良反应,停药后要从异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺散药中进行排除法服药,找出其中的不良反应药物。一些患者,尤其是老年患者,不愿接受,自行停药而中断治疗。浙江省常山县人民医院于 2010 年 1 月至 2013 年 12 月将 200 例肺结核患者分为固定剂量复合剂组和散药组进行对照观察,本文报道两种用药方法的疗效和不良反应。

## 1 对象与方法

### 1.1 观察对象

2010 年 1 月至 2013 年 12 月,浙江省常山县人民医院(浙江省结核病定点医院)结核门诊确诊的初治痰涂片阳性肺结核病例 468 例。平均年龄(59.1 ± 9.2)岁。按就诊时间顺序,根据患者的适应证,选取 18 ~ 65 岁,肝、肾功能和血、尿常规均正常,无其他合并症,病程在 6 个月以内的肺结核病例 200 例,按随机数字奇偶分为固定复合剂组和散药组各 100 例,对照观察两组患者的治疗管理效果及药物不良反应发生情况。

### 1.2 治疗方案

固定剂量复合剂是国家结核病防治规划统一采购的抗结核药,浙江省目前使用的有 2 种:FDC - HREZ(乙胺吡嗪利福异烟片 II,商品名为怡诺尼康)是异烟肼(H)、利福平(R)、乙胺丁醇(E)、吡嗪酰胺(Z)的固定剂量复合剂;FDC - HR(即异福片)是异烟肼、利福平的固定剂量复合剂。散药为由国家防治规划统一采购的抗结核药。

FDC 组方案为 2 个月怡诺尼康片强化期加 4 个月异福片巩固期(2FDC - HREZ/4FDC - HR)治疗。怡诺尼康片按体重给药的方法:38 ~ 54 kg,3 片/d;55 ~ 70 kg,4 片/d;≥71 kg,5 片/d。异福片按体重给药的方法:50 kg 以下,1.5 片/d;50 kg 及以上,2 片/d。均每日 1 次,早晨空腹口服。散药组方案为 2 个月 H、R、E、Z 强化期加 4 个月 H、R 巩固期(2HRZE/4HR)治疗。具体用法:H 0.3 g/d,R 0.45 g/d,E 0.75 g/d,均每日 1 次,早晨空腹口服;Z 0.5 g,每日 3 次,饭后口服。体重 40 kg 以下者,H、R、E 分别为 0.2 g/d、0.3 g/d、0.5 g/d,Z 0.5 g,每日 2 次,饭后口服。

### 1.3 结果分析

对纳入研究对象的病历资料按统一要求进行统计,参照《中国结核病防治规划指南(2008 年版)》<sup>[2]</sup>及相关资料对疗效转归、治疗依从性和不良反应进行分析<sup>[3]</sup>。

### 1.4 统计学分析

调查数据录入 EpiData 3.1 建立数据库,用 SAS 9.13 进行统计分析。计数资料采用  $\chi^2$  检验,检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般情况

两组患者的性别、年龄、病情等基本情况比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者一般情况

项目	复合剂组 (n=100 例)	散药组 (n=100 例)	$\chi^2$ 值	P 值
性别				
男	62	65	0.09	>0.05
女	38	35		
年龄(岁)				
18 ~ 34	22	21	0.24	>0.05
35 ~ 49	26	29		
50 ~ 65	52	50		
肺部病灶空洞				
有	76	73	0.24	>0.05
无	24	27		

作者简介:王谦信(1958—),男,主任医师。

## 2.2 治疗方案的依从性

两组在治疗过程中,更改方案发生率固定剂量复合剂组为 42% (42/100),散药组为 18% (18/100),差异有统计学意义( $\chi^2 = 13.71, P < 0.01$ )。更改方案包括停用原始方案中的 FDC - HREZ,改用散药,或散药改为其他方案。更改方案的主要原因是药物不良反应,从开始治疗至方案更改的时间,基本在强化期内。

## 2.3 服药的依从性

两组治疗过程中,固定剂量复合剂组未发生停药的有 82 例,而散药组未发生停药的为 59 例,两组差异有统计学意义( $\chi^2 = 12.72, P < 0.01$ )。

## 2.4 药物不良反应

固定剂量复合剂组中 40 例出现药物不良反应,散药组中有 17 例,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。固定剂量复合剂组消化道反应、皮疹的发生高于散药组,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ );而肝功能异常、尿酸升高、血常规异常的发生,两组差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者药物不良反应情况

药物不良反应	复合剂组(例)	散药组(例)	$\chi^2$ 值	$P$ 值
消化道反应	18	4	10.01	$< 0.01$
肝功能异常	5	4	0.00	$> 0.05$
尿酸升高	5	6	0.11	$> 0.05$
皮疹	10	2	5.67	$< 0.05$
血常规异常	2	1	0.00	$> 0.05$
合计	40	17	12.98	$< 0.01$

## 2.5 治疗转归

2.5.1 痰涂片阴转 两组治疗 2 个月、5 个月、6 个月后,痰涂片阴转患者差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者痰涂片阴转情况

治疗时间	复合剂组(例)	散药组(例)	$\chi^2$ 值	$P$ 值
2 个月后	72	75	0.23	$> 0.05$
5 个月后	87	89	0.19	$> 0.05$
6 个月后	93	94	0.08	$> 0.05$

2.5.2 病灶吸收 两组治疗 2 个月、6 个月后肺部 X 片或 CT 片病灶吸收情况比较,差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ),见表 4。显著吸收:病灶吸收大于或等于原病灶 1/2,空洞完全闭合或闭合大于 1/2;吸收:病灶吸收小于原病灶 1/2,空洞闭合或缩小小于 1/2;无变化:病灶未见吸收或空洞未见闭合或缩小。

表 4 两组患者结核病灶吸收情况

组别	2 个月后			6 个月后		
	显著吸收	吸收	无	显著吸收	吸收	无
复合剂组(例)	48	43	9	68	25	7
散药组(例)	61	33	6	74	22	4
$\chi^2$ 值	0.65			1.26		
$P$ 值	$> 0.05$			$> 0.05$		

## 3 讨论

抗结核固定剂量复合剂是将各种抗结核药按一定的配比用赋形剂合成的复方制剂,相比散药,药品成分没有改变,只是所含的 HREZ 和 HR 的剂量不同。FDC - HREZ 中每片含:H 0.075 g, R 0.15 g, E 0.275 g, Z 0.4 g; FDC - HR 中每片含:H 0.15 g, R 0.3 g。赵伟杰等<sup>[4]</sup>和李惠文等<sup>[5]</sup>分别对国产 FDE - HREZ、FDC - HR 联合制剂进行了抗结核性检测研究,结果其最小抑菌浓度与散药相当。国内外多项研究也显示,FDC 与散药或板式组合药的治疗效果差异无统计学意义<sup>[6-9]</sup>。本组研究的结果与上述报道基本一致。固定剂量复合剂组与散药组患者在治疗 2 个月、5 个月、6 个月后痰涂片阴转情况和治疗 2 个月、6 个月后肺部病灶吸收情况的差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。

由于各地医疗机构和医务人员掌握的标准有所不同,抗结核治疗的药物不良反应报道的发生率有较大的差异<sup>[10]</sup>,本研究结果显示,固定剂量复合剂组消化道反应、皮疹的发生高于散药组,而肝功能异常、尿酸升高、血常规异常两组差异无统计学意义。根据随访资料,固定剂量复合剂药片较大,患者服药后易产生恶心、呕吐,尤其是老年患者和有胃病史的患者发生率较高,将药片掰为 3~4 小片口服,可以减少消化道反应的发生。而皮疹的发生率较高,是否与固定剂量复合剂中含有赋形剂有关,有待进一步研究。由于固定剂量复合剂的消化道反应和皮疹的发生率高,导致治疗方案更改发生率也高。FDC - HREZ 是将 4 种散药按一定的配比组合在一起,1 日服药 1 次,相对于散药 1 日服药多次,不易产生误服、漏服现象,提高了服药依从性,还可以避免患者因选择性服用单一抗结核药导致的继发性耐药<sup>[1]</sup>。但是,一旦出现药物不良反应,需停用固定剂量复合剂而改用散药,用排除法服药,方能找出其中引起不良反应的药物,影响患者的服药依从性,这是复合制剂的不足<sup>[11]</sup>。

本研究结果显示,抗结核固定复合剂组的治疗效果与散药组比较无显著差异,但固定复合剂组组的消化道反应、皮疹的发生率高于散药组,药物变更发生率也高散药组,患者服药依从性好于散药组。

(下转第 405 页)

弱,盲目施救,导致多人中毒。

## 5 防控建议

对于存在类似密闭空间作业的企业单位应从此类事件中吸取经验教训,彻底打消侥幸心理,认真贯彻和执行我国相关法律和规范,制定安全操作规程和应急救援预案,在可能存在硫化氢的工作岗位设置防中毒警示标志,并为工人配备必要的个人防护用品,防止此类事故再次发生<sup>[2]</sup>。增强工人自我防范意识是有效控制急性硫化氢中毒的关键,企业应做好对作业人员的职业卫生培训 and 安全教育,务必使有关人员(接触者与救援者)熟知什么地方、什么时候有可能

接触到硫化氢,发生中毒时如何自救互救<sup>[2]</sup>,避免酿成一人中毒,多人救援,最后全员中毒甚至死亡的严重事故。

## 6 参考文献

- [1] 李涛,张敏,周维新,等. 密闭空间职业危害防护手册[M]. 北京:中国科学技术出版社,2006:3.
- [2] 欧军荣,江世强,李羨筠. 我国硫化氢中毒事故原因分析与防治对策[J]. 广西医学,2005,27(7):1095-1097.
- [3] 吴娜,王涤新. 硫化氢中毒机制及治疗研究进展[J]. 中国工业医学杂志,2010,23(6):434-436.

(收稿日期:2014-08-11)

(上接第399页)

- [4] 郝晓刚,王炜,王小林,等. 2010—2012年浙江省衢州市涂阳肺结核患者结核菌株耐药状况分析[J]. 疾病监测,2013,28(6):467-469.
- [5] 王谦信. 浙江省常山县2008—2012年肺结核流行特征分析[J]. 上海预防医学,2014,26(4):187-188.
- [6] 孔锐洁,段家福,易槐明. 常山县肺结核耐药监测结果分析[J]. 浙江预防医学,2013,25(1):49-50.

- [7] 范永德,何广学,成诗明,等. 我国不同年龄组结核分枝杆菌耐药状况综合分析[J]. 中国防痨杂志,2008,30(2):85-89.
- [8] 袁伟,杨华林,李家明. 湘潭市2005—2008年377例肺结核中断治疗原因分析[J]. 热带医学杂志,2009,9(12):1436-1437,1445.

(收稿日期:2014-09-03)

(上接第401页)

## 4 参考文献

- [1] Blomberg B, Spinaci S, Fourie PB, et al. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis[J]. Bull World Health Organ, 2001,79(1):61-68.
- [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)[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2009:20-69.
- [3] 端木宏谨,陆宇. 抗结核药不良反应概述[J]. 医药导报,2008,27(3):245-249.
- [4] 赵伟杰,李惠文,段连山,等. 国产抗结核固定剂量复合剂的药效学和药代动力学研究[J]. 中华结核和呼吸杂志,2002,25(6):333-336.
- [5] 李惠文,梁桂芳,赵伟杰,等. 抗结核固定剂量复合制剂的抗结核活性研究[J]. 中国防痨杂志,2007,29(5):423-428.

- [6] Ashokraj Y, Kohli G, Kaul CL, et al. Quality control of anti-tuberculosis FDC formulations in the global market: part II - accelerated stability studies[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2005, 9(11):1266-1272.
- [7] 许卫国,陆伟,何洪江,等. 国产抗结核固定剂量复合剂治疗初治涂阳肺结核患者的近期疗效观察[J]. 中华结核和呼吸杂志,2004,27(10):690-693.
- [8] 成诗明,钟球,郑金凤,等. 固定剂量复合剂在国家结核病防治规划中的应用研究[J]. 中国防痨杂志,2007,29(2):111-116.
- [9] 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[J]. 中国防痨杂志,2011,33(10):655-658.
- [10] 秦仁浩,周美兰,谢红,等. 应用抗结核固定剂量复合剂治疗初治肺结核效果分析[J]. 现代预防医学,2010,37(9):1732-1734.

(收稿日期:2014-09-05)

(上接第403页)

- [5] 赵晓玲,张克春,杨杰,等. 2012年深圳市宝安区病毒感染性腹泻监测结果分析[J]. 中国民康医学,2013,25(12):1-3,82.
- [6] 叶新华,金玉,方肇寅,等. 兰州地区2004—2005年度婴幼儿病毒性腹泻的病原学研究[J]. 中华流行病学杂志,2006,27(2):117-122.

- [7] 赵勇,齐亚莉,何淑云. 2007—2008年吉林市儿童病毒性腹泻病监测结果分析[J]. 中国实验诊断学,2011,15(11):1878-1881.
- [8] 邓爱萍,孙立梅,莫艳玲,等. 广东省2012年病毒性腹泻病原学特征分析[J]. 华南预防医学,2014,40(2):119-122.

(收稿日期:2014-11-17)