

固定剂量复合剂治疗肺结核疗效观察

赵晓春

(浙江省温州市疾病预防控制中心 温州 325003)

异福酰胺片是异烟肼、利福平和吡嗪酰胺的复合制剂,每片含异烟肼 0.08 g、利福平 0.12 g、吡嗪酰胺 0.25 g;异福片是异烟肼、利福平的复合制剂,每片含异烟肼 0.15 g、利福平 0.3 g。我们从 2001 年 10 月起应用上述药物并进行了临床观察,现将结果报告如下。

对象与方法

一、病例选择

1.痰涂片抗酸杆菌阳性及 X 线胸片证实为活动性病变且有空洞的初治涂阳继发性肺结核;体重 30 kg 以上,无心、肝、肾疾病,无精神病、癫痫病、糖尿病,非孕妇;以 1:1 比例随机纳入观察组、对照组。按照选例标准,入选 1 200 例患者,因各种原因观察组退组 40 例,对照组退组 48 例,可评价疗效共计 1 112 例,观察组为 560 例,对照组为 552 例。

2.观察组:年龄 17 ~ 71 岁、平均 (48.1 ± 9.8) 岁,对照组:年龄 16 ~ 69 岁、平均 (50.2 ± 10.3) 岁。观察组:男 409 例、女 151 例,对照组:男 413 例、女 139 例。经 t 检验,2 组间年龄性别无显著性差异 ($P > 0.05$)。

3.用药方法:观察组采用 2 异福酰胺片/4 异福片的短程化疗方案。强化期:异福酰胺片:体重 30 ~ 39 kg 3 片/d;40 ~ 49 kg 每日 4 片,50 kg 及以上每日 5 片,早餐前 1 h 顿服。继续期:异福片:体重小于 50 kg,1.5 片/d,体重 50 kg 及以上,2 片/d。总疗程 6 个月。对照组采用单药联用标准 6 个月间歇短程化疗方案 $2H_3R_3Z_3E_3/4H_3R_3$ (药物剂量为 H 0.6g, R 0.6g, Z 2.0g, E 1.2g),隔日 1 次给药。

二、观察指标

1.治疗前及治疗中每月免费查痰抗酸杆菌,疗程结束后每 3 月查痰 1 次。

2.治疗前、治疗 2 个月和疗程结束时免费摄 X 线胸片,以断层片证实空洞的存在。

3.每月复查血、尿常规和肝、肾功能。

4.治疗期间按《中国结核病防治规划实施工作指南》要求进行全程督导管理,详细进行治疗前、后临床观察,按时记录给药情况,及时详细记录药物不良反应及处理情况。

三、疗效评定标准

1.完成疗程:以连续 6 个月痰菌阴性且不再复阳者。

2.影像学:病变范围以所有病灶相加后占有的肺野计算。(1)病灶:显吸:病灶吸收大于或等于原病灶 1/2;吸收:小于 1/2;不变:病灶无明显改变;恶化:病灶较前扩大、播散或者出现新病灶。(2)空洞:闭合:空洞闭合或阻塞闭合;缩小:空洞缩小大于或等于原空洞直径 1/2;不变:空洞缩小或增大小于原空洞直径 1/2;增大:空洞增大大于原空洞直径 1/2。

四、统计学方法

采用 χ^2 检验

结 果

1.治疗 2 个月末痰菌阴转观察组 93.6% (524/560),对照组 95.3% (526/552),2 组相比无显著性差异 ($\chi^2 = 0.045, P > 0.05$);疗程结束后 2 组均随访 2 年,观察组复阳率为 0.70% (4/560),对照组复阳率

为 0.4% (2/552), 2 组相比无显著性差异 ($\chi^2 = 0.64, P > 0.05$)。观察组完成疗程率 98.2% (550/560), 对照组 94.2% (520/552), 2 组相比无显著性差异 ($\chi^2 = 0.24, P > 0.05$)。

2. X 像改变: 依照 1982 年全国结核病学术会议制定的标准评价疗效。治疗结束时观察组全吸加显吸率 92.7% (519/560), 对照组全吸加显吸率 93.7% (517/552), 2 组相比无显著性差异 ($\chi^2 = 0.015, P > 0.05$); 以显吸加吸收为有效, 则观察组有效率 94.3% (528/560), 对照组有效率 94.4% (521/552), 2 组相比无显著性差异 ($\chi^2 = 1.35, P > 0.05$)。疗程结束时观察组空洞闭合 96.6% (541/560), 对照组空洞闭合率 93.8% (518/552), 2 组相比差异无显著性 ($\chi^2 = 0.114, P > 0.05$)。

3.1 112 病例全部均作为分析对象, 治疗期间出现药物不良反应, 观察组 6.2% (35/560), 对照组 14.7% (81/552), 2 组对比有显著性差异 ($\chi^2 = 17.1, P < 0.01$)。其中以一过性肝功能损害最突出, 观察组 1.07% (6/560), 对照组 6.3% (35/552), 2 组相比有显著性差异 ($\chi^2 = 22.2, P < 0.01$); 其次是胃肠道反应观察组 4.46% (26/560), 对照组 7.25% (40/552), 2 组相比有显著性差异 ($\chi^2 = 29.8, P < 0.01$)。

4. 退组情况: 1 200 病例采取门诊下全程管理, 治疗期间自动停药退组观察组 1.96% (11/560), 对照组 3.4% (19/552), 两组相比无显著性差异 ($\chi^2 = 1.46, P > 0.05$)。因常住人口经商流出与外来人口返乡外迁退组观察组 26 例, 对照组 23 例。因皮疹观察组退组 3 例, 对照组 6 例。

讨 论

WHO 推荐将短程直接督导 (DOTS) 方法治疗肺结核病作为治愈结核病患者和控制结核病流行的首要技术措施; 号召开展随机对照试验以评价 DOT 效果^[1]; 把开发和评价抗结核新药物作为主要的国际性目标^[2]。而使用异烟肼 (H)、利福平 (R)、吡嗪

酰胺 (Z) 和 H、R 组成的固定剂量复合剂 (FDCs) 是利于规则用药以确保实现这一目的的手段之一。是 WHO 推荐治疗肺结核病, 避免服用单一药物的可靠方法^[2]。FDCs 作为世界范围内国家结核病规划中推广应用的药剂, 主要的是保证药品的生物利用度和质量^[3]。赵伟杰^[4]等的药物学和药代动力学研究也表明, 国产 FDCs 的体内外抗结核活性强于单独使用时的活性。临床药理实验显示, 高质量的 HRZ/HR 组成的复合剂有可靠的生物利用度^[5]。本研究观察组治疗 2 个月末痰菌阴转率 93.6%, 治愈率 98.2%, 空洞闭合率 96.6%, 药物依从性 98.0%, 不良反应发生率 6.25% 较对照组低 14.7% ($P < 0.01$)。因此证明 2 异福酰胺片/4 异福片是一个安全、有效、耐受性好、便于督导的短程抗结核化疗方案。复合剂较单药联合用药具有更简便、更易于接受的优点, 以保证 DOTS 的贯彻, 减少单药联用易产生的漏服、错服, 减少耐药菌的产生, 由于观察组全疗程零售价只需 284 元, 平均每月 47.3 元, 尤其适用于广大农村和基层推广应用。

参考文献:

- 1 Volmink J, Matchaba P, Garner P. Directly observed therapy and treatment adherence[J]. *Lancet*, 2000, 355: 1345 - 1350
- 2 Pablos - Mendez A. Working alliance for TB drug development, Cape Town, South Africa, February 8th, 2000[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4: 489 - 490
- 3 Ashokraj Y, Ayrawal S, Varma MV, et al. Quality control of anti-tuberculosis fixed - does combination formulations in global market: An in Vitro study[J]. *International Journal of Tuberculosis and lung Disease*, 2004, 8(9): 1081 - 1088
- 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: 333 - 336
- 5 Fox W. Drug combinations and the bioavailability of rifampicin[J]. *Tubercle*, 1990, 71(4): 241 - 245

(收稿日期: 2005 - 05 - 27)