

利福喷丁与利福平治疗肺结核的临床对比研究

穆克利¹, 陈红兵²

1. 淄博市第一医院 综合内科, 山东 淄博 255200

2. 解放军第309医院 结核中心, 北京 100091

摘要: **目的** 探究利福喷丁治疗肺结核患者的临床疗效。**方法** 2009年3月—2013年2月就诊于淄博市第一医院的肺结核患者122例, 随机分为治疗组(61例)和对照组(61例), 所有患者均口服异烟肼片0.3 g/d, 吡嗪酰胺片1.5 g/d, 盐酸乙胺丁醇片0.75 g/d。治疗组在此基础上口服利福喷丁胶囊, 0.6 g/次, 1次/周。对照组口服利福平胶囊, 0.45 g/d。两组患者均连续治疗6个月。治疗结束后, 评价两组患者的临床疗效, 同时观察痰涂片转阴、空洞消失及病灶吸收情况和不良反应发生情况。**结果** 治疗组和对照组的总有效率分别为96.72%、85.25%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗3、6个月治疗组患者的痰涂片转阴率、空洞消失率及病灶吸收率均明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗3、6个月后治疗组患者的胃肠道反应、白细胞降低例数、谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平均明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 应用利福喷丁对肺结核患者进行治疗可明显增强临床疗效, 且不良反应较小, 建议临床推广应用。

关键词: 利福喷丁胶囊; 利福平片; 肺结核; 不良反应

中图分类号: R978.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)09-1007-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.09.012

Clinical comparative study of rifapentine and rifampicin in treatment of tuberculosis

MU Ke-li¹, CHEN Hong-Bing²

1. Department of Internal Medicine, First Hospital of Zibo City, Zibo 255202, China

2. Tuberculosis Center, The 309th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100091, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of rifapentine in treatment of tuberculosis. **Methods** Patients with tuberculosis in First Hospital of Zibo City from March, 2009 to February, 2013 were randomly divided into control (61 cases) and treatment (61 cases) groups. All patients were *po* administered with Isoniazid Tablets (0.3 g/d), Pyrazinamide Tablets (1.5 g/d), and Ethambutol Hydrochloride Tablets (0.75 g/d). Patients in the treatment group were *po* administered with Rifapentine Capsule on the basic treatment, 0.6 g/time, once a week. Patients in the control group were *po* administered with Rifampicin Capsules (0.45 g/d). All the patients were treated continuously for 6 months. After treatment, the total clinical efficacy was observed, and sputum smear overcast, empty disappear, lesions absorption, and adverse reactions were observe. **Results** The efficacies in the treatment and control groups were 96.72% and 85.25%, respectively, and there was difference between the two groups ($P < 0.05$). After treatment for 3 and 6 months, the rates of sputum smear overcast, empty disappearing, and lesions absorption were significantly higher than those of control group, and there were differences between the two groups ($P < 0.05$). After treatment for 3 and 6 months, the gastrointestinal tract reaction and number of white blood cells reduced, levels of ALT and AST were significantly lower than those in the control group, and there were differences between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Rifapentine can obviously enhance the clinical curative effect in therapy of tuberculosis with less adverse reaction, which is more suitable for application.

Key words: Rifapentine Capsule; Rifampicin Tablet; tuberculosis; adverse reactions

肺结核由结核杆菌感染引起, 一般侵犯患者的肺部组织, 从而表现为呼吸系统的异常^[1]。我国曾

对其展开过大范围的防治工作并取得了一定的胜利; 但近年来, 随着环境污染的加剧及抗生素的滥

收稿日期: 2014-05-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81072785)

作者简介: 穆克利(1966—), 主治医师, 工作于淄博市第一医院综合内科。Tel: 13034502687 E-mail: mukeli2014@126.com

用,肺结核的发病又有了抬头之势。肺结核患者已经确诊便需要应用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺联合乙胺丁醇进行 6 个月的治疗,不仅为患者带来极大的不便,还面临治疗效果不理想、不良反应明显的问题^[2]。为了探究更好的治疗肺结核病、降低不良反应的方法,淄博市第一医院在不耽误患者病情并且患者知情同意的前提下,采用利福喷丁联合异烟肼、吡嗪酰胺治疗肺结核患者,取得了较好的临床疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料

2009 年 3 月—2013 年 2 月就诊于淄博市第一医院的肺结核患者 122 例,参与本研究的 122 例患者失访率为 0,其中男性 80 例,女性 42 例,平均年龄(46.6±19.4)岁,平均体质量(64.7±12.7) kg。所有患者均符合临床肺结核诊断标准^[3]:(1)曾出现相关症状及患者接触史;(2)胸部 X 线有特征改变;(3)痰培养出现分支杆菌阳性;(4)结核菌素试验出现强阳性;(5)抗结核药物治疗有效。

入选患者均为首次来医院就诊并确诊,在此之前未经任何其他治疗;均为痰涂片阳性且影像学检查可见明显空洞及病灶;患者肝脏功能正常,无功能不全等异常;消化系统功能良好,无胃肠道不适;白细胞正常,未合并血液系统疾病;患者年龄 20~70 岁;患者一般情况良好,无其他严重威胁生命疾患;患者对本次研究知情并自愿参与。

排除标准:合并严重咯血或其他肺部疾病;合并高血压及糖尿病等慢性疾病且需长期服药治疗;依从性较差,无法按照要求进行治疗;通讯条件不良,无法完成定期随访及来院复查;治疗过程中出现其他严重并发症。

1.2 药物

利福喷丁胶囊由上海信宜万象药业股份有限公司生产,规格 0.15 g/粒,产品批号 55131101;异烟肼片由宜昌人福药业有限公司生产,规格 100 mg/片,产品批号 3130611;吡嗪酰胺片由上海信宜药厂有限公司生产,规格 0.25 g/片,产品批号 PZA007131203;盐酸乙胺丁醇片由上海信谊药厂有限公司生产,规格 0.25 g/片,产品批号 EMB3131102;利福平胶囊由上海信宜万象药业股份有限公司生产,规格 0.15 g/粒,产品批号 s131002。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为治疗组(61 例)和对照组(61

例),其中,治疗组男 39 例,女 22 例,平均年龄为(47.2±20.4)岁,平均体质量(63.6±11.9) kg。对照组男 41 例,女 20 例,平均年龄(45.9±18.5)岁,平均体质量(65.1±13.3) kg,两组患者的一般资料如性别组成、年龄、体质量差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均口服异烟肼片 0.3 g/d,吡嗪酰胺片 1.5 g/d,盐酸乙胺丁醇片 0.75 g/d。治疗组在此基础上口服利福喷丁胶囊,0.6 g/次,1 次/周。对照组口服利福平胶囊,0.45 g/d。两组患者均连续治疗 6 个月。

1.4 临床疗效^[4]

显效:临床症状消失,痰涂片阴性,影像学吸收明显;有效:症状明显减轻,痰涂片阴性,影像学有吸收迹象;无效:症状缓解不明显,痰涂片阳性,影像学未见吸收。

总有效率=(显效+有效)/患者总数

1.5 检测项目及方法

分别于治疗前,治疗 3、6 个月抽取患者静脉血 5 mL,检测白细胞数、谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST);统计在不同时间痰涂片阳性例数、胸部 CT 检查下空洞闭合及病灶吸收例数。所有痰液标本采用痰直接涂片萋-尼氏染色法涂片、染色,方法见《中国结核病防治规划痰涂片镜检标准化操作及质量保证手册》^[5]。CT 检查下空洞闭合及病灶吸收标准见《胸部 CT 鉴别诊断学》^[6]。

痰涂片转阴率=痰涂片转阴例数/患者总数

空洞消失率=空洞消失例数/患者总数

病灶吸收率=病灶吸收例数/患者总数

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无胃肠道反应、白细胞降低、ALT 和 AST 升高等不良反应发生。

1.7 统计学处理

将研究数据录入到 SPSS 12.0 统计学软件中进行分析,计量资料采用两独立样本 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组显效 48 例,有效 11 例,总有效率 96.72%;对照组显效 37 例,有效 15 例,总有效率 85.25%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组痰涂片转阴、空洞消失及病灶吸收情况比较

治疗3、6个月治疗组患者的痰涂片转阴率、空洞消失率及病灶吸收率均明显高于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表2。

2.3 两组不良反应情况比较

治疗3、6个月后治疗组患者的胃肠道反应、白细胞降低例数、AST和ALT水平均明显低于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	61	48	11	2	96.72*
对照	61	37	15	9	85.25

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组痰涂片转阴、空洞消失及病灶吸收情况比较

Table 2 Comparison on changes in number of sputum smear negative, empty disappearing, and foci absorption

组别	n/例数	痰涂片转阴率/%		空洞消失率/%		病灶吸收率/%	
		治疗3个月	治疗6个月	治疗3个月	治疗6个月	治疗3个月	治疗6个月
治疗	61	90.16*	100.00*	34.43*	59.02*	54.10*	88.52*
对照	61	75.41	88.52	18.03	39.34	32.79	70.49

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组患者用药不良反应情况比较

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	观察时间	胃肠道反应/例	白细胞降低/例	AST/(U·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)
治疗	61	治疗前	0	0	27.46 ± 5.08	23.96 ± 4.58
		治疗3个月	8 [▲]	7 [▲]	36.37 ± 8.58* [▲]	36.74 ± 9.34* [▲]
		治疗6个月	10 [▲]	9 [▲]	49.74 ± 8.39* [▲]	39.69 ± 14.04* [▲]
对照	61	治疗前	0	0	29.03 ± 6.17	25.17 ± 5.14
		治疗3个月	18	16	41.33 ± 9.53*	41.91 ± 11.72*
		治疗6个月	25	19	57.07 ± 9.13*	52.73 ± 17.39*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

3 讨论

肺结核是一种常见的细菌传染性疾病，一般多见于老年及免疫力低下的患者，多侵袭患者的肺部组织，引起患者呼吸系统的功能异常，部分患者可在肺部形成空洞，并在空洞外围形成纤维组织机化包裹而进入休眠状态，可抑制常规药物的渗透，在机体免疫力下降或应用免疫抑制剂时再次增殖并使机体再次患病^[7]。同时，还可通过患者的呼吸或咳嗽产生的飞沫或痰液播散到周围空气中从而感染他人，造成疾病的不易控制、频繁复发并传染性较强。

常用的药物虽然可以在一定程度上抑制结核分支杆菌的分裂增殖，控制临床症状及临床指标。但

长期服用药物为患者带来不便，且具有很大的不良反应，增加了患者对服用药物的抵触情绪^[8]。常规应用的联合药物中的利福平需要经过肝脏的去乙酰基化作用方可发挥抗菌作用，一般消除半衰期为3~5 h，多次服药后消除半衰期可能更短，造成了血液药物浓度波动较大，无法维持相对平稳的浓度以保证对分支杆菌的杀灭及抑制作用^[9]，同时也影响了药物的活性抗菌成分在机体的全面分布，使抗菌效果不太理想。利福平具有轻微的肝脏毒性，容易对患者的肝脏功能造成一定的损害，而其代谢主要依赖肝脏，通过胆汁的分泌进入到机体的胃肠道进而排除体外^[10]。但排入肠道的药物又经过肠道的

再次吸收形成肝肠循环过程, 从而造成肝脏的重复受损, 影响肺结核的控制及治疗。应用利福平的衍生物利福喷丁则可以很好地解决上述问题, 降低了患者的服药频率, 并减轻患者的不良反应, 患者依从性大大提高, 从而提高了对分支杆菌的杀灭作用。

有研究表明^[11], 利福喷丁对结核分支杆菌的灭菌作用是利福平的 2~10 倍, 且消除半衰期明显长于利福平, 因此较长时间间隔的服用药物仍然可以保证患者血药浓度的稳定, 持续对分支杆菌起到杀灭、抑制作用。利福喷丁的原型也对分支杆菌有较强的抑制作用^[12]。利福喷丁联合异烟肼的使用对分支杆菌的作用也远远强于利福平与异烟肼的联合效果^[13]。本次研究表明, 利福喷丁可更有效地控制肺结核的症状及痰液带菌情况, 并降低患者因服用药物造成的肝脏毒性、胃肠道反应及白细胞降低等不良反应, 本次研究结果与国内外相关研究一致^[14-15]。

综上所述, 应用利福喷丁代替利福平对肺结核患者进行联合治疗可明显增强临床疗效, 且不良反应较小, 建议临床对肺结核尤其是合并肝功能及胃肠道功能不良患者推广应用。

参考文献

- [1] 易恒仲, 杨坤云. 利福喷丁不同给药方法治疗老年肺结核临床疗效研究 [J]. 实用预防医学, 2012, 19(1): 104-105.
- [2] 李 强, 梁博文, 高孟秋, 等. 结核分枝杆菌依赖异烟肼、利福平、链霉素的实验观察 [J]. 国际呼吸杂志, 2012, 32(23): 1768-1770.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 肺结核诊断标准 WS288-2008 [S]. 2008.
- [4] 张培元. 肺结核诊断和治疗指南 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(2): 70-74.
- [5] 肖东楼, 王文杰, 许绍发, 等. 中国结核病防治规划痰涂片镜检标准化操作及质量保证手册 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008.
- [6] 潘纪成, 张国楨, 蔡祖龙. 胸部 CT 鉴别诊断学 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2004: 104.
- [7] 彭 浩. 利福喷丁、利福平在初治涂阳肺结核患者治疗中的疗效比较 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(7): 1331-1332.
- [8] 郝 峥, 高秋莲. 利福喷丁联合左氧氟沙星治疗初治菌阳肺结核近期疗效观察 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(10): 1848-1849.
- [9] 李 艳, 谭守勇, 罗春明, 等. 依赖利福平与耐利福平结核杆菌肺结核的临床特点比较 [J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(2): 287-289.
- [10] de Castilla D L, Rakita R M, Spitters C E. Short-course isoniazid plus rifapentine directly observed therapy for latent tuberculosis in solid-organ transplant candidates [J]. *Transplantation*, 2014, 97(2): 206-211.
- [11] 翟 广, 李 波, 李玉芹, 等. 利福喷丁与利福平治疗肺结核疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2011, 37(3): 523-528.
- [12] Dorman S E, Goldberg S, Stout J E. Substitution of rifapentine for rifampin during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis: study 29 of the tuberculosis trials consortium [J]. *J Infect Dis*, 2012, 206(7): 1030-1040.
- [13] 赵冠人, 李国栋, 冯端浩, 等. 利福喷丁与利福平治疗肺结核的 Meta 分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2012, 9(2): 73-77.
- [14] Sharma S K, Sharma A, Kadiravan T. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 7: CD007545.
- [15] 邓家英, 彭 浩. 利福喷丁与利福平对肺结核患者肝功能影响的比较 [J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(6): 1081-1082.