

利福布汀联合多种药物长效治疗耐多药肺结核疗效观察

罗惠倩¹ 赵承杰¹ 曹杨荣¹ 冯炜² 王进³ (1. 金华广福医院结核病房 浙江金华 321000;2. 华中科技大学同济医学院附属普爱医院结核病房;3. 杭州师范大学附属医院结核病房)

摘要 目的: 评价利福布汀联合多种药物长效治疗耐多药肺结核的临床疗效与安全性。**方法:** 86 例耐多药肺结核患者随机分为对照组和观察组各 43 例。两组患者均给予左氧氟沙星和帕司烟肼及乙胺丁醇、丙硫异烟胺、阿米卡星等药物治疗;同时对对照组加用利福喷汀;观察组加用利福布汀。均连续治疗 18 个月后,比较两组患者痰液涂片及痰结核分枝杆菌培养阴转率、X 线胸片病灶吸收率和空洞闭合率,以及药品不良反应发生情况。**结果:** 观察组临床痰液涂片和痰结核分枝杆菌培养阴转率分别为 41.86%、32.56%,与对照组相当($P>0.05$)。两组 X 线胸片病灶吸收率、空洞闭合率、药品不良反应发生率等比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** 耐多药肺结核患者采用利福喷汀或利福布汀联合多种药物长效治疗均可加速患者痰液细菌学转阴和病灶吸收及空洞闭合,同时具有较高安全性。

关键词 耐多药肺结核;利福布汀;利福喷汀;长效治疗

中图分类号:R978.3 文献标识码:A 文章编号:1008-049X(2015)03-0464-03

Effect of Rifabutin Combined with Multi-drugs in the Treatment of Multi-drug Resistant Tuberculosis with Long-term Therapy

Luo Huiqian¹, Zhao Chengjie¹, Cao Yangrong¹, Feng Wei², Wang Jin³ (1. Tuberculosis Ward, Guangfu Hospital of Jinhua District, Zhejiang Jinhua 321000, China;2. Tuberculosis Ward, Universal Love Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology;3. Tuberculosis Ward, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University)

ABSTRACT Objective: To evaluate the effect and safety of rifabutin combined with multi-drugs in the treatment of multi-drug resistant tuberculosis with long-term therapy. **Methods:** Totally 86 cases of patients with multi-drug resistant tuberculosis were divided into the control group and the treatment group with 43 ones in each according to a random number table method. The two groups were treated with levofloxacin, pasiniazid, ethambutol, protonamide and amikacin etc. The control group was treated with rifapentine, and the treatment group was treated with rifabutin additionally. After 18-month treatment, the negative conversion ratio of sputum smear and sputum mycobacterium tuberculosis culture, lesion absorption rate and cavity closure rate of X-ray chest radiograph and adverse reactions in the two groups were compared. **Results:** The negative conversion ratio of sputum smear and sputum mycobacterium tuberculosis culture in the treatment group was 41.86% and 32.56%, respectively, which were similar with those in the control group ($P>0.05$). There were no significant differences in lesion absorption rate and cavity closure rate of X-ray chest radiograph and adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Rifapentine or rifabutin combined with multi-drugs in the treatment of multi-drug resistant tuberculosis can improve the negative conversion rate of sputum mycobacterium and lesion absorption and cavity closure with high safety.

KEY WORDS Multi-drug resistant tuberculosis; Rifabutin; Rifapentine; Long-term therapy

临床治疗耐多药肺结核效果较差,且患者痰菌阴转率低和传染期长,甚至可能发展为难治或不可治疾病,严重威胁人类生命健康。目前临床按照 WHO 所制定耐多药肺结核治疗原则,但化疗治疗有效率大约 30%~40%^[1]。因此,寻找一种新药或新的治疗方法对临床治疗具有十分重要的意义。利福布汀是一种抗分枝杆菌药物,其可有效杀灭耐利福平菌株,同时具有较好药代动力学特征,对耐多药肺结核具有较好治疗效果。利福喷汀为利福平的环戊基衍生物,其对各种生长状态和各种生长环境的结核分枝杆菌均有杀灭作用,是全效杀菌药^[2]。本次研究中,以利福喷汀为对照来评价和分析利福布汀临床治疗耐多药肺结核效果与安全性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

参照中华医学会结合病学会制定的耐多药肺结核诊断标准^[3]确诊为耐多药肺结核。药敏试验至少对利福平和异烟肼 2 种及以上抗结核药物耐药;未使用过左氧氟沙星和丙硫乙酰胺等活使用时间 <3 个月;X 线或 CT 检查确诊肺内病变。

1.2 纳入标准

自愿接受本次研究治疗,且签署知情同意书;治疗方案经医院伦理委员会批准。初治肺结核化疗 1 年以上却痰菌持续为阳性者或转阴后复阳者;痰液标本经培养后存在结合

通讯作者:罗惠倩 Tel:13566781711 E-mail:luohuiqian19@126.com

分枝杆菌;年龄 18 ~ 70 岁。

1.3 排除标准

排除精神和癫痫疾病、糖尿病、矽肺疾病者;心肺肝肾功能障碍者;孕妇或哺乳期妇女;过敏体质。

1.4 一般资料

选取 2010 年 6 月 ~ 2012 年 7 月在浙江省金华广福医院收治且符合上述标准的耐多药肺结核患者 86 例纳入研究对象。按照随机数字表法分为对照组和观察组各 43 例。对照组中男 26 例,女 17 例;年龄 20 ~ 67 岁,平均(45.5 ± 1.5)岁;病程1.7 ~ 7.5年,平均(4.5 ± 1.1)年;耐药程度:低度 22 例,中度 12 例,重度 9 例。观察组中男 30 例,女 13 例;年龄 19 ~ 65 岁,平均(47.0 ± 1.0)岁;病程1.9 ~ 7.8年,平均(4.7 ± 1.2)年;耐药程度:低度 24 例,中度 13 例,重度 6 例。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.5 治疗方法

对照组采用 3L2PaVEThAK/6L2PaVETh/9L2PaVE 方案治疗;观察组采用 3B PaVEThAK/6BPaVETh/9BPaVE。其中 B 为利福布汀、Pa 为帕司烟肼、V 为左氧氟沙星、E 为乙胺丁醇、Th 为丙硫异烟胺、AK 为阿米卡星、L 为利福喷汀。

观察组:强化期:①B 300 mg, po ,qd;Pa 300 mg, po ,tid;V 200 mg, po ,bid;Th 200 mg, po ,tid;Ak 200 mg,im,bid;E 0.75 g, po ,qd;连续治疗 3 个月。②B、Pa、V、E、Th 使用方法与①相同,连续治疗 6 个月。巩固期:B、Pa、V、E 使用方法与①相同,连续治疗 9 个月。对照组于强化期与巩固期加用 L 600 mg,2 次/周,连续治疗 18 个月;其余药物与观察组相同,但不使用利福布汀。利福布汀(四川明欣药业有限责任公司,规格:0.15 g/粒,批号:20130541),利福喷汀(四川省长征药业股份有限公司,规格:0.15 g/粒,批号:20130715)。

1.6 观察指标

治疗结束后,比较两组患者痰液涂片及痰结核分枝杆菌培养阴转率、X 线胸片病灶吸收率和空洞闭合率、药品不良反应。痰结核菌检查:治疗前及治疗后 2 个月对痰标本进行涂片检查抗酸菌^[4]。X 线片检查时间与痰结核菌检查时间相同。血液学检查:治疗前后对患者进行血常规和肝肾功能及电解质等检查,并记录不良反应发生情况。

1.7 疗效评价

痰结核菌:送检痰液检查,如连续 2 个月痰液标本涂片均为阴性且不再复阳则为阴转。

X 线改变:参照 1982 年全国结合病学术会议所修订的《肺结核化疗疗法》规定^[6]。

病灶:全吸:治疗后,患者病灶完全吸收;显吸:治疗后,

病灶吸收 $\geq 1/2$ 原病灶。吸收:治疗后,病灶吸收 $< 1/2$ 原病灶;不变:治疗后,病灶无明显变化;恶化:治疗后,患者病灶出现扩大或散播。吸收率 = (全吸 + 显吸)/总例数 $\times 100\%$ 。

空洞:闭合:治疗后,空洞表现为闭合或阻塞闭合;缩小:治疗后,空洞缩小 $\geq 1/2$ 原空洞直径^[7]。不变:治疗后,空洞不变或缩小 $< 1/2$ 原空洞直径;增大:治疗后,空洞出现增大 $> 1/2$ 原空洞直径。

1.8 统计学方法

数据采用 SPSS 18.0 软件统计与分析,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 痰细菌学变化

观察组临床痰液涂片和痰结核分枝杆菌培养阴转率分别为41.86%和32.56%,与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者痰均阴转情况比较 [$n(\%)$]

痰菌情况	对照组(43 例)	观察组(43 例)
痰液涂片	17(39.53)	18(41.86)
痰结核分枝杆菌培养	15(34.88)	14(32.56)

2.2 病灶吸收情况

观察组 X 线胸片病灶吸收率为69.77%,与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者 X 线胸片病灶吸收情况比较 ($n, \%$)

分组	全吸	显吸	吸收	不变	恶化	吸收率($\%$)
对照组(43 例)	18	10	8	5	2	65.12
观察组(43 例)	20	10	7	4	2	69.77

2.3 空洞闭合情况

治疗组空洞闭合率为62.79%,与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者空洞闭合情况比较 ($n, \%$)

分组	闭合	缩小	不变	增大	吸收率($\%$)
对照组(43 例)	29	10	5	1	67.44
观察组(43 例)	27	11	3	2	62.79

2.4 药品不良反应

2 组患者于治疗前后均进行实验室检查,血常规:治疗结束时,观察组患者 2 例白细胞异常,其中肺炎致白细胞升高者 1 例、轻度白细胞减低 1 例;2 组均出现 1 例血小板异常情况,治疗结束后恢复正常。肾功能和尿常规:对照组出现 1 例尿蛋白阳性,继续观察于治疗结束时恢复正常。肝功能:观察组 2 例丙氨酸转氨酶增高,对照组 1 例;跟踪治疗,治疗结束时恢复正常。观察组药品不良反应发生率为20.93%,与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者治疗过程中不良反应情况比较 ($n, \%$)

分组	黄疸	恶心和呕吐	头痛	一过性丙氨酸转氨酶升高	单纯胆红素血症	白细胞轻度减少	发生率($\%$)
对照组(43 例)	3	1	1	1	2	2	23.26
观察组(43 例)	2	1	1	2	2	1	20.93

3 讨论

临床上,大多耐药性结核患者病程长且伴有纤维空洞现象,给结核菌保留一定繁殖和生长环境,所以患者痰菌转阴较为困难,且空洞难以闭合^[8]。如治疗不当或疗程不足或不规律用药均可导致久治不愈等情况,严重损伤患者肺功能。链霉素为抗结核一线药物,但由于临床使用较多,因此发生耐药率较高^[9]。而阿米卡星和卡那霉素均为二线抗结核药物,其临床耐药性明显低于链霉素^[10]。但由于卡那霉素临床毒性较大,因此不宜适用于长期抗结核治疗,因此逐渐被阿米卡星所替代。利福布汀属新型螺旋呱啉基利福霉素,除具有与其他利福类药物共有的抗菌谱广和抗结核分枝杆菌活性强的优点外,其药效学显示该药的最低抑菌浓度(MIC)为利福平的1/8~1/16,对31%的耐利福平菌株及非结核分枝杆菌,特别是鸟分枝杆菌(MAC)有较强的活性,在美国及欧洲已分别用于预防和治疗艾滋病合并MAC感染^[11]。利福平是利福霉素的半合成衍生物,通过与细菌的RNA聚合酶 β 亚基结合,干扰细菌转录的起始,从而实现杀菌作用。利福布汀的抗菌活性强于利福平,但两药间存在不完全交叉耐药性。利福喷汀为利福平的环戊基衍生物,其对各种生长状态和各种生长环境的结核分枝杆菌均有杀灭作用,是全效杀菌药。经临床研究表明,采用利福布汀治疗,其临床疗效明显优于利福平,同时作用时间更长,毒性较低^[12]。

本次研究中采用利福布汀联合多药长疗效治疗耐多药肺结核患者,结果显示,观察组临床痰液涂片、痰结核分枝杆菌培养阴转率、X线胸片病灶吸收率和空洞闭合率等指标与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本次研究临床病灶吸收有效率较相关报道提高20%~30%。这主要是因利福布汀的脂溶性明显高于利福平,且具有较高组织血浆浓度比,能高浓度和持久性分布于人体组织中,进而有效抑制结核分枝杆菌DNA依赖的RNA聚合酶和其转录能力,阻碍DNA合成,抑制结核菌繁殖,加速其死亡。此外,利福布汀在人体肺和肝中具有较高浓度,同时其细胞渗透能力较利福平强3~5倍,进而具有较高杀菌及灭菌效果。本次研究中,除使用利福布汀和利福喷汀外,还使用乙胺丁醇和阿米卡星及丙硫异烟胺等药物治疗;然这些药物可与利福布汀、利福喷汀发挥协同效果,增加利福布汀、利福喷汀杀菌效果。本次研究的耐多药肺结核患者均对其中2~3种药物保持着敏感性,然本次治疗方案可快速杀灭生长的结核分枝杆菌,同时还可杀灭细胞内慢生长菌。利福喷汀具有较强杀菌效

果,大约为利福平的1/2~1/8,最低杀菌浓度大约为 $0.195\sim 0.785\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$;明显低于利福平 $0.780\sim 3.125\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$;同时其临床杀菌活性大约为利福平的1/4~1/6。观察组不良反应发生率与对照组基本相当($P>0.05$);说明本次采用利福类联合多种药物长效治疗耐多药肺结核患者具有较高安全性。本次研究中所出现较高痰菌阴转率及较低空洞闭合率,这主要是患者为复治耐药患者,且其病程较长,大多表现为干酪或纤维厚壁空洞,同时与周围病灶存在较多牵拉与粘连,进而影响患者临床空洞闭合。此外,对于患者遗留空洞可能存在复发和恶化情况,进而需对患者进行远期随访和观察。

参 考 文 献

- 1 尹洪云,何娅,邹丹凤,等. 161例耐多药肺结核治疗随访结果[J]. 中国防痨杂志,2012,34(2):110-114
- 2 吴树才,高官聚,耿书军,等. 含莫西沙星方案与含左氧氟沙星方案对耐多药肺结核病的观察[J]. 河北医药,2012,34(3):330-332
- 3 中华医学会. 临床治疗指南(结核病分册)[M]. 北京:人民卫生出版社,2005. 64-86
- 4 刘朋冲,李志惠,赵杰,等. 含利福布汀联用方案治疗耐多药肺结核的临床研究[J]. 河北医药,2012,34(11):1645-1646
- 5 刘朋冲,张红漫. 利福布汀治疗耐多药肺结核的疗效观察[J]. 医学动物防制,2012,28(7):711-713
- 6 周玲霞,黄金鹏,楼敏. 中西医联合治疗耐多药肺结核病的临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊,2013,31(4):942-944
- 7 李娜,王建清. 耐多药肺结核病的治疗方法现状[J]. 临床合理用药杂志,2013,6(16):90-91
- 8 赵勇,刘新. 含利福布汀方案治疗复治肺结核患者的疗效观察[J]. 中国防痨杂志,2013,35(7):525-528
- 9 郭玉琪,杜小梅. 利福布汀联合莫西沙星在耐多药肺结核中的效果观察[J]. 河北医药,2013,35(19):2924-2925
- 10 唐天弼,王建萍,武栋,等. 重组人白介素-2注射液辅助治疗肺结核合并2型糖尿病疗效观察[J]. 中国药师,2013,16(11):1717-1719
- 11 韩喜琴,黄海荣,李艳静,等. 利福平和利福布汀对结核分枝杆菌交叉耐药率的初步探讨[J]. 中国防痨杂志,2010,32(11):740-743
- 12 蔡青山,朱敏,李锋,等. 耐多药肺结核患者呼吸道感染的病原菌分布及药敏分析[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(4):817-819

(2014-08-14 收稿 2014-12-29 修回)