

# 利福霉素钠与利福平治疗肺结核安全性评价

夏玉朝, 李爽, 周淑娟, 薛晓拉, 王延涛

(郑州市第六人民医院药学部, 河南 郑州 450000)

**摘要:**目的 比较利福霉素钠和利福平在治疗肺结核中的安全性。方法 792 例肺结核患者分为利福霉素钠组(393 例)和利福平组(399 例), 治疗 2 个月后评价其安全性。结果 利福霉素钠不良反应发生率(12.47%), 较利福平(18.29%)低, 严重不良反应发生率:利福霉素钠为 1.78%, 利福平为 5.76%, 差异有统计学意义;主要表现为肝损伤、过敏反应、肾功能损伤、血细胞减少和消化道不适。结论 利福霉素钠的不良反应发生率和严重程度小于利福平, 若患者不能耐受利福平, 可考虑利福霉素钠作为替代治疗。

**关键词:**利福霉素钠;利福平;安全性

**doi:**10.3969/j.issn.1009-6469.2018.08.045

## The safety evaluation of rifamycin sodium and rifampicin in the treatment of tuberculosis

XIA Yuchao, LI Shang, ZHOU Shujuan, XUE Xiaola, WANG Yantao

(Department of Pharmacy, The Sixth People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou, Henan 450000, China)

**Abstract:** Objective To compare the safety of rifamycin sodium with rifampicin for the treatment of tuberculosis (TB). Methods 792 TB patients were divided into the rifamycin sodium group ( $n=393$ ) and the RIF group ( $n=399$ ). The safety was evaluated after treatment for 2 months. Results The incidence of adverse reactions in the rifamycin sodium group (12.47%) was lower than the RIF group (18.29%). The incidence of serious ADR in the rifamycin sodium group was 1.78%, while the RIF group was 5.76%. The difference was statistically significant. The ADR included liver injury, anaphylactic reaction, renal injury, hypocytosis and digestive discomfort. Conclusion The incidence and severity of adverse reactions of rifamycin sodium is lower than rifampicin. Rifamycin sodium can be considered as a choice if rifampicin is not tolerated.

**Key words:** Rifamycin sodium; Rifampicin; Safety evaluation

利福霉素类药物对繁殖期和静止期的结核分枝杆菌均有较强的杀菌活性,有良好的组织穿透能力,在细胞内外保持较高的浓度,是抗结核治疗的主要药物之一<sup>[1]</sup>。临床对利福平的研究较多,但对利福霉素钠的研究较少,本文主要对利福霉素钠与利福平在治疗肺结核安全性方面进行评价。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2014 年 1 月至 2015 年 11 月就诊于郑州市第六人民医院肺结核患者 792 例,其中男性 451 例,女性 341 例。入选标准:(1)诊断为肺结核的患者、首次入院进行抗结核药物治疗,(2)年龄范围为 18~70 岁;(3)无明显的肝、肾功能不全。本研究符合伦理学原则。患者均签署了知情同意书。

**1.2 分组和治疗方法** 观察组:利福霉素钠+异烟肼+吡嗪酰胺+乙胺丁醇(HRZE);对照组:利福平+异烟肼+吡嗪酰胺+乙胺丁醇。两组药物剂量均

按照体质量给予标准剂量。其中观察组男性 227 例,女性 166 例,年龄范围为 18~70 岁。对照组男性 224 例,女性 175 例,年龄范围为 18~70 岁。

**1.3 不良反应判断和处理** 利福霉素类的主要不良反应有肝损伤、过敏反应、肾功能损伤、消化系统反应和血细胞减少,通过观察体征、血(尿)常规和肝、肾功能等生化指标判断,严重程度依据《常见严重药品不良反应技术规范及评价标准》进行评价<sup>[2]</sup>;通过观察、对症处理或者停药等方法处理不良反应。

**1.4 统计学方法** 研究资料录入 SPSS 19.0 进行统计分析,计数资料采用  $\chi^2$  检验,计量资料采用  $t$  检验。

### 2 结果

**2.1 不良反应** 利福霉素钠不良反应发生率(12.47%)小于利福平(18.29%),差异有统计学意义( $P<0.05$ );不良反应主要表现在肝损伤、恶心、呕吐等消化道不适,皮肤过敏反应,类流感样综合征、血小板减少和肾功能损伤等。利福霉素钠的严重不良反应发生率(1.78%)比利福平(5.76%)低,

差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),具体的不良反应分布见表1。

表1 利福霉素钠与利福平的不良反应分布/例

| 不良反应类别      | 利福霉素钠<br>(普通/严重)                     | 利福平<br>(普通/严重)                        |
|-------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 肝损伤         | 25(21/4 <sup>a</sup> )               | 32(24/13 <sup>a</sup> )               |
| 恶心、呕吐、厌食    | 7(6/1)                               | 8(6/2)                                |
| 皮肤过敏反应      | 5(4/1)                               | 8(5/3)                                |
| 药物热、类流感样综合征 | 5(5/0)                               | 8(6/2)                                |
| 血细胞减少       | 5(4/1)                               | 7(5/2)                                |
| 肾功能损伤       | 4(4/0)                               | 6(5/1)                                |
| 腹泻          | 0                                    | 2(2/0)                                |
| 胸闷、呼吸困难     | 0                                    | 2(2/0)                                |
| 合计          | 51 <sup>a</sup> (44/7 <sup>a</sup> ) | 73 <sup>a</sup> (50/23 <sup>a</sup> ) |

注:<sup>a</sup>表示 $P < 0.05$ ;同一患者发生2例或以上例次不良反应,按例次累计计算

**2.2 肝功能损伤** 利福霉素类药物在治疗肺结核的不良反应主要为肝损伤,大多出现在使用利福霉素类1~2周左右。主要的伴随症状有恶心、呕吐、食欲减退、巩膜黄染等,实验室检查指标有胆红素、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶和碱性磷酸酶升高,少数有嗜酸粒细胞增多和皮疹等。利福霉素钠的肝损伤发生率为6.36%,利福平为8.02%,差异无统计学意义;其中严重不良反应发生率利福霉素钠(1.00%)比利福平(3.25%)低,差异有统计学意义,利福平与利福霉素钠肝损伤发生率和严重程度在年龄>45岁、低蛋白血症/营养不良、女性和合并有其他感染的患者更容易发生肝损伤,且利福霉素钠的发生率较利福平低,见表2。

表2 利福霉素钠与利福平肝损伤与危险因素/%

| 人群           | 利福霉素钠发生率                   | 利福平发生率                      |
|--------------|----------------------------|-----------------------------|
| 年龄           |                            |                             |
| ≤45岁         | 5.54(18/325)               | 6.68 <sup>a</sup> (22/329)  |
| >45岁         | 10.29(7/68)                | 14.29 <sup>a</sup> (10/70)  |
| 营养状况         |                            |                             |
| 低蛋白/营养不良     | 8.73(11/126)               | 12.87 <sup>a</sup> (17/132) |
| 正常           | 5.24(14/267)               | 5.62 <sup>a</sup> (15/267)  |
| 性别           |                            |                             |
| 男            | 5.73(13/227)               | 7.14(16/224)                |
| 女            | 7.23(12/166)               | 9.14(16/175)                |
| 合并乙肝、丙肝、艾滋病等 |                            |                             |
| 是            | 22.22 <sup>a</sup> (8/36)  | 26.83 <sup>a</sup> (11/41)  |
| 否            | 4.76 <sup>a</sup> (17/357) | 5.78 <sup>a</sup> (21/358)  |

注:<sup>a</sup>表示 $P < 0.05$ ;同一药物相同因素不同组别的数据进行纵向对比

**2.3 过敏反应** 过敏反应包括皮肤过敏反应,药物热、类流感样反应等。

皮肤黏膜损害也是利福霉素类常见的不良反应,利福霉素钠(1.27%)较利福平(2.00%)发生率低,表现为皮肤潮红、躯干和(或)四肢皮肤瘙痒、皮

疹,少数伴有发热和嗜酸粒细胞增高,严重的有大面积全身性皮疹,伴有胸闷、呼吸困难;利福平出现2例剥脱性皮炎,其中1例为利福平再次使用引起,出现低血压和腹泻,给予抗组胺药、甲泼尼龙、维生素C和葡萄糖酸钙及其他对症处理后逐渐好转。

药物热/类流感样反应的发生率分别为1.27%和2.00%,大部分发生在药物使用1周左右,主要伴随症状有发热、头疼、头晕和骨骼肌疼痛,其中利福平有2例合并嗜酸粒细胞增多;无感染中毒症状,体温和脉搏分离,大部分停用利福平/利福霉素钠后,症状逐渐缓解至正常。

**2.4 肾功能损伤** 利福平肾功能损伤发生率为1.43%,利福霉素钠为1.01%;大部分患者出现蛋白尿,少数患者有少尿症状(利福平2例,利福霉素钠1例),利福平出现1例溶血性贫血。生化指标有血清尿素氮和肌酐,部分患者胱抑素C升高,有2例出现尿白细胞升高。

**2.5 血细胞减少** 利福霉素钠与利福平的血细胞减少的发生率为1.27%和1.75%,利福平发生严重血小板减少的为0.50%,较利福霉素钠高。

**2.6 胃肠道反应** 胃肠道不良反应主要表现为恶心、呕吐、厌食和腹泻等,利福平和利福霉素钠的发生率分别为2.03%和2.51%,主要为肝损伤或者过敏反应的伴随症状,少数为药物直接刺激胃肠道所致。

3 讨论

利福霉素钠与利福平的主要不良反应表现为肝损伤,尤其与异烟肼、吡嗪酰胺等具有肝损伤的药物联用,本研究利福霉素钠和利福平的肝损伤分别为6.36%和8.52%。国内有研究报道<sup>[3-4]</sup>,使用“HRZE”方案成人发生率为2.70%和2.55%,其他的一些亚洲国家报道的结核药物导致的药物性肝损伤在5.0%~16.1%之间<sup>[5-7]</sup>,肝损伤发生率与研究人群、机体状态、遗传因素和联合用药有关。利福平/利福霉素钠所致肝损伤机制尚不明确,可能为药物/代谢产物通过脂质氧化的过程直接损害肝脏,或和体内蛋白质共价结合,形成全抗原,激发抗体依赖的细胞毒性反应和T细胞超敏反应<sup>[8-10]</sup>。

利福平与利福霉素钠肝损伤发生率随着年龄的增加而增加,尤其年龄>45岁人群利福霉素钠和利福平分别是年龄<45岁的1.86(10.29%/5.53%)和2.13倍(14.28%/6.68%),与文献报道的基本一致<sup>[11]</sup>,大龄人群血流减慢,降低药物清除速度<sup>[9]</sup>。低蛋白血症和营养不良人群使用利福霉素钠和利福平肝损伤发生率是营养正常人群的5倍,因为低蛋白血症和营养不良会影响肝脏代谢酶的合成,减少

药物的代谢<sup>[12]</sup>。女性肝损较男性多,可能与与女性体内 CYP3A 的高活性有关<sup>[9]</sup>。另外,患者合并乙肝、丙肝和艾滋病,以及结核病情较重(病变广泛)肝损伤更容易发生,这与其他研究的结果基本一致<sup>[9-11]</sup>。

过敏反应有速发型和迟发型,大部分皮肤过敏反应为速发型,在使用药物第 1 天发生,大多症状比较轻微;而迟发型的过敏反应主要有延迟性皮肤过敏和严重的重型药疹,药物热等以及内脏受损伴随的症状如肝损伤、肾损伤、贫血和血小板减少等<sup>[13]</sup>。

利福平/利福霉素钠引起的过敏的机制不明确,主要认为抗体或者激活的 T 淋巴细胞介导的免疫反应<sup>[13-15]</sup>:药物进入体内诱导产生 IgE,IgE 与肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒结合,形成免疫复合物引起速发型的超敏发型;IgG 和 IgM、补体或许和 FcR 形成免疫复合物,诱发迟发型的过敏反应;激活的 T 淋巴细胞(CD4 或 CD8)介导角质细胞凋亡,从而引起严重的过敏反应如史蒂文森-强森综合征(SJS)或中毒性表皮坏死(TEN);有的过敏反应是有多种机制混合诱导。有药物过敏史的人群再次接触过敏药物时,体内的抗体会迅速形成免疫复合物,形成激烈的过敏反应。

肾功能损伤大多在服用药物 7~14 d 内出现,大部分表现为轻度的,本研究只有利福平出现 1 例严重的不良反应,表现为无尿和溶血性贫血。利福霉素类导致的肾功能损伤可能为直接导致的细胞毒性损伤,目前大多研究者认为药物(或代谢产物)与抗体形成免疫原复合物,从而诱发肾损伤,所以部分肾功能损伤患者会合并免疫系统症状如血小板减少、免疫性溶血性贫血和血管内溶血<sup>[16-18]</sup>。

血细胞减少发生的概率与文献报道差别不大<sup>[19]</sup>,利福平与血浆高分子蛋白结合,诱导产生抗体,形成药物-抗体复合物,非特异性地吸附在血小板、白细胞或红细胞上,造成血小板损伤或细胞裂解。

利福霉素钠/利福平的不良反应在一起情况下是相互伴随的,如肝损伤和胃肠道反应,肾功能损伤、贫血和血小板减少等;肝损伤药物联用在一定程度上也增加了不良反应发生率,如利福霉素钠/利福平与吡嗪酰胺和异烟肼联用增加肝损伤的程度,是与其他研究结果不一致的原因之一。

利福霉素钠在人体内血药浓度低,维持时间短<sup>[20]</sup>,不宜作为抗结核治疗的首选;利福霉素钠与药物剂量有关的不良反应发生概率较利福平少,严重不良反应的发生率比较低,若患者不能耐受利福平的情况时,可考虑选用利福霉素钠作为替代治疗。

## 参考文献

- [1] ARBEX MA, VARELLA MDE C, SIQUEIRA HR, et al. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: first-line drugs[J]. J Bras Pneumol, 2010, 36(5): 626-640.
- [2] 国家药品不良反应监测中心. 关于发布《常见严重药品不良反应技术规范及评价标准》的通知(监测与评价综[2010]26号).
- [3] 段自峰. 异烟肼和利福平肝脏毒性研究进展[J]. 现代医学, 2013, 41(6): 430-433.
- [4] 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[J]. PLoS One, 2011, 6(7): e21836.
- [5] CHANG KC, LEUNG CC, YEW WW, et al. Hepatotoxicity of pyrazinamide: cohort and case-control analyses[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(12): 1391-1396.
- [6] TELEMANN MD, CHEE CB, EARNST A, et al. Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2002, 6(8): 699-705.
- [7] HUANG YS, CHERN HD, SU WJ, et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis[J]. Hepatology, 2003, 37(4): 924-930.
- [8] 中华医学会结核病学分会. 抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10): 732-736.
- [9] RAMAPPA V, AITHAL GP. Hepatotoxicity Related to Antituberculosis Drugs: Mechanisms and Management[J]. J Clin Exp Hepatol, 2013, 3(1): 37-49.
- [10] CAMILLA STEPHENS, RAÚ LJ, ANDRADE M. Mechanisms of drug-induced liver injury[J]. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, 2014, 14(4): 286-292.
- [11] BABALIK A, ARDA H, BAKIRCI N, et al. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment[J]. Tuberk Toraks, 2012, 60(2): 136-144.
- [12] WALTER-SACK I, KLOTZ U. Influence of diet and nutritional status on drug metabolism[J]. Clin Pharm, 1996, 31: 47-64.
- [13] DEMOLY P, ADKINSON NF, BROCKOW K, et al. International Consensus on drug allergy Allergy[J]. Allergy, 2014, 69(4): 420-437.
- [14] 赵俊, 左涛. 福平过敏反应 25 例临床观察[J]. 新疆医学, 2013, 43(1): 80-81.
- [15] MARTÍNEZ E, COLLAZOS J, MAYO J. Hypersensitivity reactions to rifampin. Pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, management strategies, and review of the anaphylactic-like reactions[J]. Medicine (Baltimore), 1999, 78(6): 361-369.
- [16] LI X, WANG Y, ZHAO M, et al. Clinico-pathological features and possible pathogenesis of rifampicin-induced acute renal failure[J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2001, 40(6): 370-373.
- [17] MUNTEANU L, GOLEA O, NICOLICIOIU M, et al. Specific features of acute renal failure in patients treated with rifampicin Pneumologia[J]. Pneumologia, 2002, 51(1): 15-20.
- [18] 白大鹏, 李丽. 利福平相关性肾病研究进展再分析[J]. 中国现代药物应用, 2001, 7(5): 124-126.
- [19] 王倩, 陈津红, 韩琴, 等. 441 例抗结核药引起血液系统不良反应文献分析[J]. 中国药房, 2008, 19(5): 376-377.
- [20] 汪复, 张婴元. 实用抗感染治疗学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 378-382.

(收稿日期: 2017-03-07, 修回日期: 2017-05-12)