

不同剂型利福平对比治疗肺结核疗效和安全性的Meta分析[△]

陈爽*, 杨海鹏, 陈娟, 郭蕊, 罗琳[#](河南省胸科医院药剂科, 郑州 450000)

中图分类号 R521 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)15-2097-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.15.30

摘要 目的:系统评价不同剂型利福平对比治疗肺结核的疗效和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索Ovid-medline、PubMed、EMbase、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库和相关网站,收集利福平注射液(试验组)对比利福平胶囊/片剂(对照组)治疗肺结核的随机对照试验(RCT),提取资料并进行质量评价后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入18项RCT,合计1 646例患者。Meta分析结果显示,试验组患者痰菌转阴率[初治RR=1.20,95%CI(1.12,1.27), $P<0.000$;复治RR=1.23,95%CI(1.04,1.46), $P=0.02$;继发RR=1.23,95%CI(1.12,1.34), $P<0.000$]和病灶吸收率[初治RR=1.18,95%CI(1.10,1.26), $P<0.000$;复治RR=1.37,95%CI(1.03,1.82), $P=0.03$;继发RR=1.20,95%CI(1.11,1.31), $P<0.000$]均显著优于对照组,两组比较差异均有统计学意义;两组患者肝功能异常发生率比较差异无统计学意义[RR=0.98,95%CI(0.78,1.23), $P=0.86$]。结论:利福平注射液治疗初治、复治、继发性肺结核的疗效显著优于口服剂型,安全性相当。由于纳入研究质量一般,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

关键词 利福平注射液;口服利福平;肺结核;Meta分析;疗效;安全性

Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Different Dosage Forms of Rifampicin in the Treatment of Tuberculosis

CHEN Shuang, YANG Hai-peng, CHEN Juan, GUO Rui, LUO Lin (Dept. of Pharmacy, Henan Provincial Chest Hospital, Zhengzhou 450000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of different dosage forms of rifampicin in the treatment of tuberculosis and provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: The Ovid-medline, PubMed, EMbase, Cochrane Library, CJFD and VIP database were retrieved to collect the RCT of Rifampicin injection (test group) versus Rifampicin capsules/tablets (control group) in the treatment of tuberculosis. After the information collection and quality evaluation, Rev Man 5.2 software was used for Meta-analysis. RESULTS: There were totally 18 RCT, including 1 646 patients. Meta analysis showed that, the sputum negative conversion rates of experimental group [primary tuberculosis with RR=1.20,95%CI(1.12,1.27), $P<0.000$; recurrent tuberculosis with RR=1.23,95%CI(1.04,1.46), $P=0.02$; secondary tuberculosis with RR=1.23,95%CI(1.12,1.34), $P<0.000$] and the lesions absorption rates [primary tuberculosis with RR=1.18,95%CI(1.10,1.26), $P<0.000$; recurrent tuberculosis with RR=1.37,95%CI(1.03,1.82), $P=0.03$; secondary tuberculosis with RR=1.20,95%CI(1.11,1.31), $P<0.000$] were significantly better than the control group, there were significant differences between two groups; there were no differences on the impact of liver function [RR=0.98,95%CI(0.78,1.23), $P=0.86$]. CONCLUSIONS: Rifampicin injection was better than oral rifampicin in the treatment of primary, recurrent and secondary tuberculosis. There was no difference for security of the two groups. Due to the low-quality of included studies, it remains to be further verified with large-sample and high-quality RCT.

KEYWORDS Rifampicin injection; Oral rifampicin; Tuberculosis; Meta-analysis; Efficacy; Safety

- 消化不良临床分析[J].航空航天医学杂志,2011,22(9):1 064.
- [10] 蒋琦,丁小云,章四杰,等.莫沙必利和泮托拉唑治疗功能性消化不良的对照研究[J].胃肠病学,2011,16(9):547.
- [11] 李秋元,陈杰武,李郁声,等.小剂量奥美拉唑治疗功能性消化不良[J].中国医药导报,2011,8(16):90.
- [12] 周钢,胡毅,李远洪.枸橼酸莫沙必利分散片联合雷贝拉唑钠肠溶片治疗功能性消化不良40例[J].中国中西医结合
- 合消化杂志,2011,19(5):330.
- [13] Sakurai K, Nagahara A, Inoue K, *et al.* Efficacy of omeprazole, famotidine, mosapride and teprenone in patients with upper gastrointestinal symptoms: an omeprazole-controlled randomized study (J-FOCUS) [J]. *BMC Gastroenterol*, 2012, doi:10.1186/1471-230x-12-42.
- [14] 刘卓钦.小剂量奥美拉唑治疗功能性消化不良的临床研究[J].当代医学,2012,18(25):92.
- [15] 吴宗英,王一平,曾超,等.伊托必利与莫沙必利比较治疗功能性消化不良的系统评价[J].中国循证医学杂志,2012,12(7):804.

△基金项目:国家科技支撑计划课题(No.2013BAI06B04)

*主管药师。研究方向:临床药学。电话:0371-65662655。

E-mail: chenshuang198012@sina.com

#通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0371-65662657。E-mail: yjkl@aliyun.com

(收稿日期:2014-12-03 修回日期:2015-03-20)

(编辑:申琳琳)

肺结核严重影响患者的身体健康,若不彻底治疗,患者会丧失劳动能力,甚至死亡。该病不仅可通过呼吸道传播,传染性强,若不及时治疗,亦会危及他人的身体健康;而且治疗时间长、费用高,给社会和家庭带来了沉重的经济负担。

利福平是临床治疗肺结核的常用药,也是抗结核病的一线药物,在临床抗结核经典治疗方案中,该药是首选治疗药物,临床效果好^[1]。利福平常用剂型有片剂、胶囊剂、注射液,各种剂型在疗效和安全性上是否有差异,目前尚无统一结论。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价了利福平注射液对比利福平胶囊/片剂治疗肺结核的疗效和安全性,以为临床治疗提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 检索方法

计算机检索Ovid-medline、PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库(CJFD)、中文科技期刊数据库、万方数据库和相关网站,检索时限为各数据库建库起至2013年10月。英文检索词:“Tuberculosis”“Rifampicin”“Rifampin”“Injection”“Capsule”“Oral”“Meta-analysis”;中文检索词:“肺结核”“利福平胶囊”“利福平注射液”“维夫欣”“Meta”等。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),语种限定为中文和英文。

1.2.2 研究对象 除肺结核外无其他结核;肺结核的判断标准均符合中华医学会结核病分会发布的《结核病诊断和治疗指南》^[2];均为初治、复治或继发性肺结核,严格按照肺结核标准化疗方案规定进行治疗,2个月后观察治疗效果;试验开始时两组患者基线情况具有可比性。

1.2.3 干预措施 两组患者均给予链霉素(S)、异烟肼(H)、乙胺丁醇(E)、吡嗪酰胺(Z)等抗结核药物治疗;在此基础上,试验组患者给予利福平注射液治疗,对照组患者给予利福平胶囊/片剂治疗。两组患者疗程均为2个月。

1.2.4 结局指标 疗效指标包括痰菌转阴率、病灶吸收率;安全性指标包括不良反应发生率。

1.3 排除标准

未标明分组方法的研究;同一人群重复研究的研究;试验组和对照组给药情况不明确的研究;临床疗效指标不完全或不规范的研究;非RCT;数据不全无法用于分析的研究。

1.4 资料提取和文献质量评价^[3]

根据国家食品药品监督管理局药品审评中心发布的《药品文献评价指导原则》判断文献质量。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。分类变量采用相对危险度(RR)及其95%可信区间(CI)表示。采用 χ^2 和P值检验纳入研究的异质性,当 $P<0.05$, $I^2>50\%$ 时,表明各研究间有统计学异质性,采用随机效应模型进行效应值合并分析^[4];反之,表明各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型计算其合并统计量^[5]。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。同时,采用倒漏斗图进行发表偏倚分析。

2 结果

2.1 纳入研究的基本信息与质量评价结果

最初检索到59篇文献,通过阅读摘要,排除32篇,剩下

27篇文献,进一步阅读全文,最后共纳入18篇(项)RCT,合计1646例患者^[6-23],年龄9~78岁。其中,初治肺结核12篇^[6-16,23],复治肺结核4篇^[17-20],继发性肺结核5篇^[9,12,16,21-22]。有2篇文献疗程为9个月^[20-21],其余文献疗程均为2个月。所有研究均以痰菌转阴率和病灶吸收率作为评价肺结核的疗效指标。所有研究按照证据金字塔分级标准均属于II级证据及以上。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 痰菌转阴率 17项研究报道了痰菌转阴率^[6-22],合计1508例患者。按照肺结核的分类标准将患者分为初治、复治和继发性肺结核,各类型肺结核的Meta分析结果详见表1。

表1 各类型肺结核痰菌转阴率的Meta分析结果

Tab 1 Results of Meta-analysis of the sputum negative conversion rate of types of tuberculosis

类型	纳入研究数	疗程	统计学模型	RR(95%CI)	P
初治	11 ^[6-16]	2个月	固定效应模型	1.20(1.12,1.27)	<0.000
复治	4 ^[17-20]	2个月,9个月	随机效应模型	1.23(1.04,1.46)	0.020
继发	5 ^[9,12,15,21-22]	2个月,9个月	固定效应模型	1.23(1.12,1.34)	<0.000

2.2.2 病灶吸收率 16项研究报道了病灶吸收率^[6-16,17-22],合计1398例患者。按照肺结核的分类标准将患者分为初治、复治和继发性肺结核,各类型肺结核的Meta分析结果详见表2。

表2 各类型肺结核病灶吸收率的Meta分析结果

Tab 2 Results of Meta-analysis of the focus absorption rate of types of tuberculosis

类型	纳入研究数	疗程	统计学模型	RR(95%CI)	P
初治	10 ^[6-16]	2个月	固定效应模型	1.18(1.10,1.26)	<0.000
复治	4 ^[17-20]	2个月,9个月	随机效应模型	1.37(1.03,1.82)	0.030
继发	5 ^[9,12,15,21-22]	2个月,9个月	固定效应模型	1.20(1.11,1.31)	<0.000

2.2.3 肝功能异常发生率 利福平治疗肺结核的主要不良反应为肝功能异常、胃肠道不适、皮肤过敏、药物热等,且不良反应不受初治、复治以及继发性肺结核的影响。本文选择最典型的肝功能异常为评价不良反应指标,对利福平注射液与口服剂型的安全性进行分析。17项研究报道了肝功能异常发生率^[6-10,12-23],各研究间无统计学异质性($P=0.71$, $I^2=0$),采用固定效应模型计算其合并统计量,详见图1。Meta分析结果显示,两组患者肝功能异常发生率比较差异无统计学意义[RR=0.98,95%CI(0.78,1.23), $P=0.86$]。

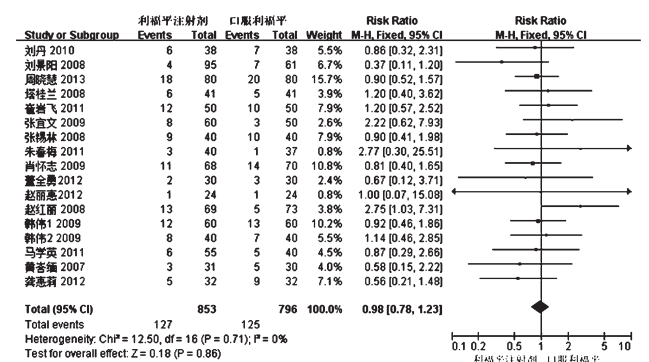


图1 两组患者肝功能异常发生率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of impact of liver function in 2 groups

2.3 发表性偏倚

对痰菌转阴率、病灶吸收率分别采用 Rev Man 5.2 统计软件绘制倒漏斗图。结果, 图形两侧基本对称, 大样本研究相对集中分布在图形中部, 小样本研究较为分散, 在图形的底部, 提示本研究结论基本稳定。

3 讨论

本次 Meta 分析结果表明, 利福平注射剂治疗初治、复治、继发性肺结核在痰菌转阴率和病灶吸收率方面, 疗效均显著优于口服剂型, 且纳入研究无统计学异质性, 无明显发表偏倚, 说明利福平注射液在治疗初治、复治、继发性肺结核方面有良好的临床应用价值。

安全性方面, 两组患者肝功能不良反应发生率比较差异无统计学意义。这表明, 利福平注射液与口服剂型的安全性相似。但是, 口服利福平由于经胃肠道吸收, 对胃肠道的刺激作用远远高于利福平注射液, 因此肺结核患者如果有胃肠道疾病不能耐受口服用药的, 可优先使用利福平注射液, 但应定时监测患者肝功能。

口服药物的吸收与食物、胃的 pH 以及胃肠道病理状态等明显相关, 因此患者的自身生理状态对药物疗效有一定影响。而利福平注射液为静脉注射剂, 用药后可迅速分布于全身组织, 在许多器官和体液中达到有效浓度, 生物利用度高于口服制剂, 起效快, 杀菌力强, 可以提高治愈率、减少耐药肺结核的发生, 从而更有效地控制肺结核病。因此, 利福平注射液对重症结核病以及体质差、并发症多、合并有胃肠道疾病的患者有较高的临床应用价值。

从整体上看, 本研究虽然是以循证医学对治疗肺结核方面进行了积极的探讨, 为指导临床用药提供了较为可靠的循证医学证据, 但是纳入的文献质量偏低、样本量较小, 且缺乏国外人群的研究及国内外大样本、多中心的高质量试验, 结论有一定局限性, 尚需开展多中心、大样本的 RCT 进一步验证。

综上所述, 利福平注射液治疗初治、复治、继发性肺结核的疗效显著优于口服剂型, 安全性相当。但对于具体患者治疗方案的选择还需考虑患者依从性、偏好、药物可得性、成本、效用及当地人群耐药情况等, 不应断然否定利福平口服剂型的临床价值, 而应根据患者具体情况, 严格把握适应症和禁忌证, 确保安全、有效、经济用药。

参考文献

[1] 许世阳. 利福平注射液治疗肺结核的临床疗效观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(4): 213.
[2] 中华医学会结核病学会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 2(11): 70.
[3] 刘关键, 吴泰相. Meta-分析的森林图及临床意义[J]. 中国循证医学杂志, 2004, 4(3): 198.
[4] 何寒青, 陈坤. Meta 分析中的异质性检验方法[J]. 中国卫生统计, 2006, 23(6): 486.

[5] 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, 2011, 37(3): 523.
[6] 崔岩飞. 利福平注射液对初治菌阳肺结核病人的疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(6): 912.
[7] 张宜文, 李东方, 韩君, 等. 利福平注射液治疗初治涂阳肺结核的疗效及安全性观察[J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(6): 748.
[8] 张锡林. 利福平注射液治疗初治菌阳肺结核病人的临床观察[J]. 临床肺科杂志, 2008, 13(2): 140.
[9] 朱春梅. 利福平注射液与利福平胶囊治疗初治空洞型肺结核疗效分析[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(2): 219.
[10] 董全勇. 利福平注射液治疗初治重症肺结核的近期疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(12): 2 296.
[11] 薛笑甜. 利福平注射液治疗初治菌阳肺结核的疗效及安全性评价[J]. 吉林医学, 2012, 33(18): 3 901.
[12] 赵红丽, 闫峰, 李向华. 利福平注射液和利福平胶囊在肺结核治疗中的对比研究[J]. 中国自然医学杂志, 2008, 10(6): 456.
[13] 韩伟. 注射用利福平(维夫欣)在 60 例肺结核治疗中的效果评价[J]. 医学信息, 2009, 22(12): 1 125.
[14] 韩伟, 李振魁, 郭玉凤. 利福平注射液在肺结核治疗中的疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(1): 63.
[15] 龚惠莉. 利福平注射液比较利福平胶囊治疗初治空洞型肺结核疗效分析[J]. 现代预防医学, 2012, 39(2): 498.
[16] 马学英. 利福平注射液治疗初治肺结核强化期疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(7): 1 119.
[17] 刘丹. 维夫欣治疗复治肺结核强化期疗效较口服利福平更好[J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(3): 399.
[18] 周晓慧. 利福平注射液-胶囊治疗复治菌阳肺结核疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(2): 313.
[19] 塔桂兰. 利福平注射液治疗 112 例复治涂阳肺结核疗效观察[J]. 药物与临床, 2008, 46(35): 86.
[20] 黄峇緬, 后金, 杨燕. 利福平注射液治疗 31 例复治涂阳肺结核疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2007, 12(12): 1 403.
[21] 刘景阳, 曲长春, 刘国利, 等. 利福平注射液治疗 156 例肺结核临床观察[J]. 临床肺科杂志, 2008, 13(4): 506.
[22] 赵丽惠, 杨智彬, 孔庆芬, 等. 利福平注射液与利福平胶囊治疗空洞性肺结核 47 例疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2012, 23(11): 1 935.
[23] 肖怀志, 杨淋, 王高林, 等. 利福平注射液治疗初治肺结核近期疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(2): 249.

(收稿日期: 2015-01-06 修回日期: 2015-03-31)

(编辑: 申琳琳)