

ICS 号

中国标准文献分类号:

团体标准

T/CHATA XXX—XXXX

抗结核药品固定剂量复合剂使用规范 Regulation for the use of Anti-tuberculosis Fixed-Dose Combination

XXXX-XX-XX 发布

XXXX-XX-XX 实施

中国防痨协会发布

前 言

本文件按照 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心、中国防痨协会、河南省疾病预防控制中心等单位共同提出。

本文件起草单位：中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心、中国防痨协会、河南省疾病预防控制中心、清华大学附属北京清华长庚医院、首都医科大学附属北京胸科医院、浙江省疾病预防控制中心、山东省公共卫生临床中心、复星医药成员企业沈阳红旗制药有限公司、浙江苏可安药业有限公司、四川省疾病预防控制中心、江西省疾病预防控制中心、贵州省疾病预防控制中心、江苏省疾病预防控制中心、南京市第二医院、徐州市传染病医院、广东省结核病控制中心、宁夏结核病防治所、安徽省结核病防治研究所、内蒙古自治区综合疾病预防控制中心、海南省疾病预防控制中心。

本文件主要起草人：周林、成诗明、孙定勇、钟球、陈明亭、刘二勇、王倪、初乃惠、林明贵、王晓萌、孟澜涛、陆宇、杨波、苏艳、竺丽梅、曾谊、张瑞梅、耿红、何金戈、郑建刚、李进岚、陈亮、王晓林、朱青青、高雨龙、罗兴雄。

抗结核药品固定剂量复合剂使用规范

1 范围

本文件规定了抗结核药品固定剂量复合剂使用对象、剂型和规格、用量和用法、药品不良反应的监测和判定、抗结核治疗方案的调整原则、药品使用管理和使用效果评价。

本文件适用于各级各类医疗卫生机构诊断的结核病患者抗结核治疗及结核潜伏感染者抗结核药物预防性治疗。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

中国结核病预防控制工作技术规范(2020年版)。

WS288-2017 结核病分类。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 固定剂量复合剂 (fixed-dose combination, FDC)

指由两种及以上抗结核药物按照一定的剂量和配方,经过特殊工艺制作在同一药片中的一种复方制剂。

3.2 固定剂量复合剂剂型 (classification of fixed-dose combination)

固定剂量复合剂剂型分为两联方、三联方和四联方。包括:异烟肼(H)+利福平(R)组合;异烟肼(H)+利福平(R)+吡嗪酰胺(Z)组合;异烟肼(H)+利福平(R)+乙胺丁醇(E);异烟肼(H)+利福平(R)+吡嗪酰胺(Z)+乙胺丁醇(E)。

3.3 药品不良反应 (adverse drug reaction, ADR)

指合格药品在正常用法、用量下出现的与用药目的无关或意外的有害反应。

4. 剂量规格

4.1 二联方规格

我国目前上市的两联方为：异烟肼(H)+利福平(R)，有三种剂量规格（见表1）。

表1 固定剂量复合剂两联方剂量规格

剂量规格	利福平 (mg)	异烟肼 (mg)
HR	300	150
	150	75
	150	100

4.2 三联方规格

我国目前上市的三联方为：异烟肼(H)+利福平(R)+吡嗪酰胺(Z)组合，有三种剂量规格；异烟肼(H)+利福平(R)+乙胺丁醇(E)组合，有一种剂量规格（见表2）。

表2 固定剂量复合剂三联方剂量规格

剂量规格	利福平 (mg)	异烟肼 (mg)	吡嗪酰胺 (mg)	乙胺丁醇 (mg)
HRZ	75	50	250	-
	120	80	250	-
	60	40	125	-
HRE	120	120	-	250

4.3 四联方规格

我国目前上市的四联方制剂为：异烟肼(H)+利福平(R)+吡嗪酰胺(Z)+乙胺丁醇(E)组合，有三种剂量规格（见表3）。

表3 固定剂量复合剂四联方剂量规格

剂量规格	利福平 (mg)	异烟肼 (mg)	吡嗪酰胺 (mg)	乙胺丁醇 (mg)
HRZE	150	75	400	275
	75	37.5	200	137.5
	120	120	400	250

5 治疗对象和治疗方案

5.1 治疗对象

能接受异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇治疗的结核病患者或结核分枝杆菌潜伏感染者。

5.2 不同类型结核病治疗方案

5.2.1 利福平和异烟肼敏感或耐药状况未知肺结核患者

对象：病原学阳性或阴性肺结核患者。

治疗方案：2HRZE/4HR。

5.2.2 结核性胸膜炎患者

对象：干性及渗出性结核性胸膜炎。

治疗方案：2HRZE/7~10HR+E。

5.2.3 重症肺结核及肺外结核病患者

对象：（1）血行播散性肺结核、气管支气管结核、胸内淋巴结结核；（2）肺结核合并糖尿病和矽肺等患者；（3）肺结核合并肺外结核；（4）肺外结核病。

治疗方案：2HRZE/10HR+E。

5.3 结核分枝杆菌潜伏感染者治疗方案

对象：适合选用 HR 方案进行抗结核预防性治疗的结核分枝杆菌潜伏感染者。

治疗方案：3HR。

注：使用其他预防治疗方案者，选择散装抗结核药品组成治疗方案。

6 用量和用法

《中国结核病防治工作技术指南》推荐抗结核药品固定剂量复合剂用量和用法如下：

6.1 强化期用药

每日服药，每日 1 次，连续用药 60 次。推荐使用 HRZE 四联方，可选用两种规格见表 4。

表 4 固定剂量复合剂四联方使用规格和用量

剂型	规格 (mg/片)	用量 (片/d)			
		30~37kg	38~54kg	55~70kg	≥71kg
INH+RFP+PZA+EMB	H75+R150+Z400+E275	2	3	4	5
	H37.5+R75+Z200+E137.5	4	6	8	10

6.2 继续期治疗

每日服药，每日 1 次，连续用药 120 次。推荐使用 HR 两联方，可选用三种规格见表 5。

表 5 固定剂量复合剂二联方使用规格和用量

剂型	规格 (mg/片)	用量 (片/d)	
		<50kg	≥50kg
INH+RFP	H150+R300	—	2
	H100+R150	3	—
	H75+R150	—	4

6.3 结核分枝杆菌潜伏感染者预防性治疗

使用 HR 方案，每日服药，每日 1 次，连续用药 90 次，单日用药剂量同结核病患者继续期治疗剂量。

7 不良反应临床表现及药物判定

固定剂量复合剂包含多种抗结核药品，各种抗结核药物的不良反应不尽相同。不同类型常见不良反应的主要药物及临床表现如下：

7.1 肝脏不良反应

主要药物：异烟肼、利福平、吡嗪酰胺。

临床表现：可表现为乏力、食欲不振、恶心、呕吐、上腹不适、胀痛、肝肿大、压痛、尿色加深，如伴有黄疸可有皮肤、巩膜黄染。肝功能检查异常。

7.2 胃肠道反应

主要药物：利福平、异烟肼、吡嗪酰胺。

临床表现：表现为恶心、呕吐，胸口烧灼感，腹胀、腹痛和腹泻，个别病人可引起胃炎、胃溃疡及出血。

7.3 神经系统损害

7.3.1 视神经损害

主要药物：乙胺丁醇。

临床表现：

a) 早期表现 眼部不适、异物感、疲劳、畏光、流泪等，视力下降不明显；

b) 轴型视神经炎中央纤维受损 表现视力下降、中心暗点、绿色视觉丧失，有时红色也受影响；

c) 轴旁型视神经炎 周围纤维受损，表现视野缺损；

d) 视网膜炎 表现视力下降、黄斑病变、视网膜下出血。

7.3.2 外周神经炎

主要药物：异烟肼。

临床表现 肢体末端感觉异常、麻木，继而出现刺痛、烧灼感，常为双侧对称。

7.3.3 中枢神经损害

主要药物：异烟肼。

临床表现：

a) 记忆力下降、失眠、头痛头晕、兴奋或抑郁；

b) 诱发癫痫发作；

c) 个别出现精神异常、幻觉等。

7.4 变态反应

抗结核 FDC 中各种抗结核药品均可引起变态反应。其中 I 型、II 型和 III 型反应主要药品为利福平，IV 型反应各种抗结核药均可发生。

临床表现：

a) I 型反应（速发型） 表现为过敏性休克、哮喘、血管性水肿、皮疹、腹泻等。主要药品为利福平。

b) II 型反应（细胞毒型） 表现在血液方面改变，血小板减少，白细胞减少，贫血等。主要药品为利福平。

c) III 型反应（免疫复合物型） 表现为血清病样反应，发热、关节痛、荨麻疹、淋巴结肿大、嗜酸细胞增多等。主要药品为利福平。

d) IV 型反应（迟发型） 表现为皮肤痒、丘疹等。各种抗结核药均可发生。

7.5 血液系统损害

主要药物：利福平、异烟肼。

临床表现：粒细胞减少，贫血，血小板减少，出、凝血时间和凝血酶原时间延长。

7.6 尿酸增高、关节疼痛

主要药物：吡嗪酰胺。

临床表现：可出现痛风样关节痛和/或功能障碍。

8 治疗方案的调整

患者在使用 FDC 进行抗结核治疗过程中，发生严重药物不良反应不能耐受 FDC 治疗者，需要使用散装药进行治疗方案的调整。治疗方案调整原则、指证及方法如下：

8.1 治疗方案调整原则

- a) 保证调整后治疗方案的有效性；
- b) 初治肺结核患者原则上在一线抗结核药品范围内调整，尽量避免使用二线抗结核药品；
- c) 初治肺结核患者治疗疗程为 6 个月，新调整方案的疗程应根据结核病化疗原则要求确定。

8.2 治疗方案调整指征

- a) 神经系统损害 症状轻但经对症治疗不好转，症状较重或服药过程中出现癫痫精神症状时；
- b) 肝功能异常 谷丙转氨酶升高超过正常值 3 倍或胆红素升高超过正常值 2 倍时；
- c) 严重过敏反应 如过敏性休克、喉头水肿、气道阻塞、疱疹性皮炎等；
- d) 严重胃肠道反应 经药品分次服用及给予对症治疗，仍不缓解或严重反应者；
- e) 视力损害 确定为乙胺丁醇引起的视力损害；
- f) 关节疼痛 经对症治疗未见好转者或症状严重者；
- g) 耐药 治疗过程中发现对异烟肼或利福平耐药。

8.3 治疗方案调整方法

使用固定剂量复合剂治疗发生严重不良反应时，应暂停固定剂量复合剂使用，判断产生严重不良反应的药物，使用散装抗结核药品进行相应调整。方案调整方法如下：

- a) 因异烟肼发生的严重不良反应：可用左氧氟沙星替代 INH 治疗，将方案调整为 6~9RZELfx；也可用 9RZE 方案治疗。
- b) 因利福平发生的严重的不良反应：可用左氧氟沙星替代利福平，将方案调整为 9HZELfx。
- c) 因吡嗪酰胺出现严重不良反应：可用左氧氟沙星替代吡嗪酰胺，将方案调整为 2HRELfx/4HR。

d) 因乙胺丁醇出现严重不良反应：可将方案调整为 3HRZ/4HR 方案；也可用左氧氟沙星替代，将方案调整为 2HRZLfx/4HR。

9 固定剂量复合剂使用期间管理

9.1 患者治疗管理

- a) 对符合 FDC 使用对象的结核病患者应优先使用 FDC 治疗，督导患者全程规律治疗；
- b) 观察患者用药后的不良反应，对不良反应进行登记和及时处理；
- c) 督促患者定期复诊，了解服药情况、不良反应发生情况和治疗效果；
- d) 对患者及其家属进行结核病防治知识的健康教育。

9.2 药品供应管理

抗结核药品供应与管理，包括采购、分发和使用等环节。抗结核药品固定剂量复合剂药品供应管理，按照《中国结核病预防控制工作技术规范(2020年版)》的要求执行。

9.3 固定剂量复合剂使用评价

9.3.1 FDC 使用率

(1) 定义 在抗结核治疗强化期，使用 FDC 治疗结核病患者数占全部登记管理结核病患者数的比例。

(2) 指标计算公式

$$\text{FDC 使用率}(\%) = \frac{\text{使用 FDC 患者人数}}{\text{登记管理结核病患者总数}} \times 100\%$$

(3) 数据来源和意义 数据来源于患者病历及结核病监测系统，FDC 使用率是药品采购测算依据，也是药品规范使用评价指标。

9.3.2 药品替换率

(1) 定义 服用 FDC 抗结核治疗的患者中因药品不良反应等原因不能继续使用 FDC，使用散装抗结核药品进行药品替换的比率。

(2) 指标计算公式

$$\text{药品替换率}(\%) = \frac{\text{用散装药品替换的患者人数}}{\text{使用 FDC 的患者人数}} \times 100\%$$

(3) 数据来源和意义 数据来源于患者病历，因不良反应等原因而替换药品是 FDC 需求测算中的一个影响因素，更是使用 FDC 时需要库存一定量散装药品的重要指标。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS 288—2017 肺结核诊断. 2017-11-09.
- [2] 赵雁林, 陈明亭. 中国结核病防治工作技术指南. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [3] 中国防痨协会学术工作委员会, 《中国防痨杂志》编辑委员会. 抗结核药品固定剂量复合制剂的临床使用专家共识. 中国防痨杂志, 2020, 42(9): 885-893.
- [4] 周林, 王倪. 抗结核药品管理手册. 2 版. 北京: 人民军医出版社, 2011.