

· 合理药物治疗 ·

结 核 病 的 药 物 治 疗

杨树桐译

张紫洞校

通常的结核病治疗方案至少包括同服两种抗结核药物。这种尝试性和测验性的方法抑制了结核杆菌抗药株的产生, 而用单一药物治疗则会成为问题。治疗一般持续长达12个月(参见表1)。但对不大遵从医嘱的病人有时采用间歇疗法, 所以需监督治疗。

最常用的治疗药物有异烟肼、利福平、乙胺丁醇、链霉素及吡嗪酰胺。其他在特殊条件下使用的药物包括乙硫异烟胺、环丝氨酸、卷曲霉素、对氨基水杨酸及氨基硫脲, 常在发展中国家使用, 由于比较便宜。

预 防

处于结核病感染危险的病人需接种卡介

苗。此类人群包括亚洲社会, 医院工作者及涂片阳性而结核菌素试验阴性并在6~8周后仍需复查的接触者。英国11到13岁的学龄儿童均按常规接种卡介苗。需要接种者常先做结核菌素试验后再接种, 对阳性者要进一步随访。不过在发展中国家, 由于极易感染而且儿童患病的后果严重, 所以在婴儿期就接种, 通常不做结核菌素试验。

同胸部x线影象正常而结核菌素试验阳性病人有密切接触的人, 若未接种过卡介苗, 应给予化学预防(服用异烟肼或异烟肼伍用乙胺丁醇)。

表1 结 核 病 现 行 治 疗 方 案

开始治疗 (2个月)	继续治疗	总疗程
A: 吡嗪酰胺+利福平+异烟肼+乙胺丁醇或链霉素(每日)	利福平+异烟肼(每日)	6个月
B: 利福平+异烟肼+乙胺丁醇或链霉素(每日)	利福平+异烟肼(每日)	9个月
C: 吡嗪酰胺+利福平+链霉素+异烟肼(每日)	吡嗪酰胺+链霉素+异烟肼(每周二次)	8个月
D: 吡嗪酰胺+异烟肼+利福平+乙胺丁醇(每周三次)		6个月

注A和B治疗方案是英国胸科协会推荐的方案, C是先经2个月的连续治疗后的部分间歇治疗方案, D是完全的间歇治疗方案。

药物治疗

异烟肼: 异烟肼是一种杀菌剂, 若能耐受, 可用于所有的治疗方案并在化学预防中使用。本品口服剂量后迅速吸收并分布到包括脑脊髓液、乳汁的所有体液中。

主要的消除途径是在肝脏的乙酰化作用。异烟肼(包括其他一些药物)的乙酰化

能力决定于遗传因素, 病人可分为快乙酰化或慢乙酰化者, 前者的代谢速度要快5倍。种族也是确定乙酰化程度的重要因素, 例如中国人, 日本人, 爱斯基摩人主要是快乙酰化者。高加索人和亚洲人则快慢乙酰化者各占一半。乙酰化者状态的意义在于快乙酰化者若应用间歇治疗会导致治疗失败, 且有很

大的肝损伤危险。慢乙酰化者有患异烟肼诱发的周围神经炎的危险。

若异烟肼用于连续治疗方案的一部分(见表),通常给予单剂量300mg,每天早晨饭前服用。儿童常用量为6mg/kg。本品可与利福平伍用以及与利福平和吡嗪酰胺伍用。这种用药方法有助于遵从医嘱者和预防单一药物治疗无效。

不能完成连续治疗方案的病人可接受有监督的间歇治疗,每周服异烟肼2次或3次(14mg/kg至最大剂量为1g),并伍用其他药物(见表)。异烟肼用于化学预防的剂量为300mg/d,持续用1年(儿童为5~10mg/kg)。

对肾衰患者(肌酐清除率 $<10\text{ml/min}$)剂量应减至200mg/d。维生素B₆每天10mg与异烟肼伍用可预防周围神经炎。

利福平:利福平是一种杀菌剂,与异烟肼一起形成了许多治疗方案的基础。它与异烟肼不同,能杀死半休眠状态的杆菌。此药是有效的广谱抗菌素,但常保留用于结核病的治疗。利福平口服后迅速吸收,分布广泛,当脑膜发炎时(即脑膜炎)它只能进入脑脊液。本品经代谢作用消除至体外,主要经胆汁排泄。

利福平刺激肝脏产生与其代谢有关的酶,这是几种重要药物相互作用的基础。50kg以上的病人每天早晨空腹服用单剂量利福平600mg,或50kg以下者每天450mg。儿童剂量每天为10~20mg/kg,最大剂量可达600mg。肾衰并不影响利福平的服用剂量。

在间歇治疗方案中,使用较低的每周总剂量,由于一些不明原因,副作用的危险性增大。尽管如此,此药的高效仍鼓励人们使用它。

乙胺丁醇:乙胺丁醇是化学疗法头2个月的常用抑菌剂,可口服代替链霉素。它易被胃肠道吸收,主要从尿中排泄。它能进

入很多组织及脑脊液(脑膜发炎时)。儿童头2个月的治疗剂量虽可接受25mg/kg,但本品每日剂量通常为15mg/kg。若在间歇治疗中使用,剂量为50mg/kg,每周2次,通常与异烟肼伍用,复合片剂可有助于病人按时服药。

链霉素:链霉素是一种杀菌剂,因口服不能吸收,故需肌内注射给药。虽然历史上它是结核病的第一线药物,但由于用药不方便,所以使用减少。本品仍用于某些间歇治疗,剂量通常为每天1g。鉴于副反应的危险,对40岁以上病人用量降至750mg/天及60岁以上的病人500mg/天。链霉素经肾脏排至体外,任何情况的肾损害均应复查剂量并严密监测血浓度。

吡嗪酰胺:吡嗪酰胺是一种杀菌剂,与利福平一样,能杀死半休眠状态的杆菌。现本品常与其他药物合并组成用于开始的头2个月的治疗。因本品杀菌作用有效,故可使总疗程缩短。口服后很快吸收,且极易进入脑脊液,使其对结核性脑膜炎治疗特别有效。本品经代谢后排至体外。常用剂量为每天20~30mg/kg,最大剂量可达3g。有时本品与利福平和异烟肼合用于间歇治疗方案,每周3次,疗程为6个月。

重要的药物相互作用

异烟肼与苯妥英:对一些用苯妥英治疗的癫痫病人,当给予利福平时会出现苯妥英中毒症状。苯妥英浓度的升高与其代谢受到抑制有关,似乎仅异烟肼慢乙酰化者有此现象发生。

利福平和口服避孕药:合用利福平可加快口服避孕药中的雌激素和孕激素组成的代谢,这样就会导致避孕失败,所以应建议病人采用非激素方法避孕来代替。

利福平与华法令:合用利福平可明显降低华法令的抗凝作用。据认为这由于加速了抗凝剂的代谢所致。

常见不良反应

异烟肼: 异烟肼最常见的副作用是周围神经炎, 除非剂量超过5mg/kg, 此病很少见。可用维生素B₆每天10mg预防, 对于易感人群如嗜酒或营养不良的病人应常规给予。可出现失眠和不安, 本品引起肝炎则罕见。

利福平: 早晨服后常有厌食和恶心, 特别是老年病人, 不过这类现象是短暂的。肝炎是严重的副作用, 嗜酒者, 老年人和患过肝病的人特别危险。应定期检查这些患者的肝功能。若出现黄疸应停止服药, 并去医院接受治疗。20%的间歇疗法患者出现特定的互不关联的中毒综合征, 包括流感样的综合征、呼吸困难、肾衰及血小板减少性紫癜。

乙胺丁醇: 最重要的副作用是视神经炎, 伴有视力减退、色盲和视野变窄。如果迅速停药, 这些变化通常是可逆的, 大剂量

或肾衰可能是加重的因素。

链霉素: 耳毒性和前庭功能紊乱是最严重的副反应, 而且毒性和血清浓度有关。

吡嗪酰胺: 在头几周的治疗期间, 由于血中尿酸水平高, 关节疼痛是一个问题, 但用别嘌醇或消炎痛治疗是有效的。痛风病人不应该服用吡嗪酰胺。现用的剂量很少引起肝炎。

注意点: 劝告服用乙胺丁醇的患者, 出现任何视力障碍都必须去医院检查。劝告服用利福平的病人服药后尿液、大便及泪液会变色, 而软性接触镜会永久变色。劝告口服避孕药避孕的病人要服利福平时应改用其他避孕方法。要鼓励密切接触新确诊的病人时应劝告去医院接受检查。

[PJ《药学期报》, Jan30: 150~151, 1988 (英文)]

消化道细菌感染抗菌药物应用分析

解放军302医院 徐丽芬 刘峰群

我院是全军唯一的传染病医院, 主要收住对象为传染病患者。我们翻阅了1988年住院病人4420例, 使用抗生素的有1954例, 占44.2%。消化道细菌感染的病人为总住院病例数的22.8%, 年龄分别为33天到80岁, 病种主要是痢疾、肠炎。

一、病原菌的分析

通过调查表明, 本院消化道传染病病原菌有福氏志贺氏菌——主要致急、慢性菌痢, 占63.5%; 宋内氏菌——致菌痢, 占27%; 沙门氏菌包括鼠伤寒沙门氏菌——致急、慢性肠炎占3%; B族沙门氏菌——致肠炎, 占3.7%。另外阅病历发现很少的嗜水气单胞菌致慢性肠炎。肠鼠气单胞菌所致急性痢疾的病例也极少。副溶血弧菌致急性肠炎也非常少见, 而拟态弧菌致肠炎病例就更为少

见。此外还有46.4%被诊断为痢疾和肠炎的患者菌检为阴性。

二、药敏试验及结果

本院药敏试验以Kirby-Tauer纸片法。试验结果如表1。福氏志贺氏菌对新诺明和复方新诺明显著耐药为72%以上。宋内氏菌对上述两种磺胺药耐药程度更高。氟哌酸和氟啶酸对福氏志贺氏菌及宋内氏菌都非常敏感。吡哌酸、氨基青霉素、庆大霉素对上述两种痢疾杆菌敏感属中度。值得注意的是氯霉素对宋内氏菌与福氏志贺氏菌完全相反。敏感菌种分别占91.3%和25.2%。

三、抗菌药物的疗效

在1954例住院病人应用抗生素病例中, 共用抗生素七类十七种, 包括有合成抗菌药物磺胺类药物两种、抗结核药物四种、抗霉