

第四十四章 第一节 抗结核病药药师资格考试 PDF转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

https://www.100test.com/kao_ti2020/582/2021_2022__E7_AC_AC_E5_9B_9B_E5_8D_81_E5_c23_582954.htm 抗结核药

(antituberculous drugs) 中疗效高、不良反应少、患者较易接受的如异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、链霉素等，列为“一线药”。其余为“二线药”，如对氨基水杨酸、丙硫异烟胺、卡那霉素等，抗菌作用弱，毒性较大，仅用于细菌对“一线药”耐药时。

一、各类抗结核病药 异烟肼 异烟肼 (isoniazid , INH) 又名雷米封 (rimifon) 。性质稳定，易溶于水。具有疗效高、毒性小、口服方便、价廉等优点「抗菌作用」异烟肼对结核杆菌有高度选择性，抗菌力强，在试管中0.025 ~ 0.05mg/L的浓度即可抑菌，较高浓度对繁殖期细菌有杀菌作用。单用时结核杆菌易产生耐药性，但与其他抗结核药无交叉耐药性，如与其他抗结核病联用，则能延缓耐药性的发生并增强疗效。抗菌机制可能是抑制分枝菌酸

(mycolic acid) 的合成，使细菌丧失耐酸性、疏水性和增殖力而死亡。此酸是结核杆菌细胞所特有的重要成分，因此异烟肼对其他细菌无作用。「体内过程」口服吸收快而完全，1 ~ 2小时后血药浓度达高峰。吸收后广泛分布于全身体液和组织中，当脑膜发炎时，脑脊液中的浓度可与血浆浓度相近。穿透力强，可渗入关节腔，胸、腹水以及纤维化或干酪化的结核病灶中，也易透入细胞内，作用于已被吞噬的结核杆菌。异烟肼大部分在肝中被代谢为乙酰异烟肼、异烟酸等，最后与少量原形药一起由肾排出，异烟肼乙酰化的速度有明显的人种和个体差异。分为快代谢和慢代谢型，前者尿中

乙酰化异烟肼较多，后者尿中游离异烟肼较多。慢型者在白种人中占50%~60%，在中国人中慢代谢型约占25.6%，快代谢型者约占49.3%。慢代谢型者肝中缺少乙酰化酶，服药后异烟肼血药浓度较高， $t_{1/2}$ 延长，显效较快。快、慢代谢型的 $t_{1/2}$ 分别为0.5~1.5小时与2~3小时。「临床应用」适用于各种类型的结核病，除早期轻症肺结核或预防应用外，均宜与其他第一线药联合应用。对急性粟粒性结核和结核性脑膜炎应增大剂量，必要时采用静脉滴注。「不良反应」发生率与剂量有关，治疗量时不良反应少而轻。1.神经系统毒性 周围神经炎系继发于维生素B6缺乏，多见于营养不良及慢乙酰化型患者，表现为手、脚震颤、麻木，同服维生素B6可治疗及预防此反应。中枢神经系统毒性反应常因用药过量所致，出现昏迷、惊厥、神经错乱，偶见有中毒性脑病或中毒性精神病。因而有癫痫、嗜酒、精神病史者慎用。其发生可能与维生素B6的利用降低有关，因此时抑制性递质GABA生成减少。2.肝毒性 以35岁以上及快代谢型患者较多见，可有暂时性转氨酶值升高。用药时应定期检查肝功，肝病患者慎用。

利福平 利福平（rifampicin）又名甲哌力复霉素（rifampin），简称RFP，是人工半合成的力复霉素类衍生物，为砖红色结晶性粉末。具有高效低毒、口服方便等优点。「抗菌作用」利福平有广谱抗菌作用，对结核杆菌、麻风杆菌和革兰阳性球菌特别是耐药性金葡菌都有很强的抗菌作用，对革兰阴性菌、某些病毒和沙眼衣原体也有抑制作用。对结核杆菌的最低抑菌浓度平均为0.018mg/L，口服治疗量后血药浓度为此浓度的100倍，故可发挥杀菌作用。抗结核作用与异烟肼相近，而较链霉素强。结核杆菌对利福平易产生耐药性，故不宜单

用。与异烟肼、乙胺丁醇等合用有协同作用，并能延缓耐药性的产生。利福平的抗菌机制是特异性地抑制细菌依赖于DNA的RNA多聚酶，阻碍mRNA合成，对动物细胞的RNA多聚酶则无影响。「体内过程」中服吸收迅速而完全，1~2小时血药浓度达峰值，但个体差异很大。食物可减少吸收，故应空腹服药。t_{1/2}约为4小时，有效血药浓度可维持8~12小时。吸收后分布于全身各组织，穿透力强，能进入细胞、结核空洞、痰液及胎儿体内。脑膜炎时，脑脊液中浓度可达血浓度的20%。主要在肝内代谢成去乙酰基利福平，其抑菌作用约为利福平的1/8~1/10。重复口服利福平可诱导肝药酶，加快自身及其他药物的代谢。主要从胆汁排泄，形成肝肠循环，约60%经粪与尿排泄，患者的尿、粪、泪液、痰等均可染成桔红色。「临床应用」主要与其他结核病药合用，治疗各种结核病及重症患者。对耐药性金葡菌及其他细菌所致的感染也有效。还用于治疗麻风病。「不良反应」较常见的为胃肠道刺激症状；少数病人可见肝脏损害而出现黄疸，有肝病或与异烟肼合用时较易发生。过敏反应如皮疹、药热、血小板和白细胞减少等多见于间歇疗法，出现过敏反应时应停药。利福平可激活肝微粒体酶，加速皮质激素和雌激素等的代谢，因而它能降低肾上腺皮质激素、口服避孕药、双香豆素和甲苯磺丁脲等的作用。对动物有致畸胎作用；妊娠早期的妇女和肝功能不良者慎用。利福喷汀与利福定 利福喷汀（rifapentine）和利福定（rifandine）均为利福霉素衍生物。它们的抗菌谱和利福平相同，抗菌效力分别比利福平强8倍与3倍以上，与其他抗结核药，如异烟肼、乙胺丁醇等有协同抗菌作用。此外，它们对革兰阳性与阴性菌也有强大的抗菌

活性。利福喷汀（微晶）与利福定的 $t_{1/2}$ 分别为30与5小时。利福定的治疗剂量为利福平的 $1/2 \sim 1/3$ ，利福喷汀剂量与利福平相同，每周用药1~2次。乙胺丁醇 乙胺丁醇（ethambutol）现作为一线药应用。「抗菌作用」乙胺丁醇过去列为抑菌药，近年发现对细菌内、外结核杆菌有较强杀菌作用。对链霉素或异烟肼等有耐药性的结核杆菌，本药仍有效。主要与利福平或异烟肼等合用。单用也可产生耐药性，但较缓慢。抗菌机制可能是与二价金属离子如 Mg^{2+} 结合，干扰菌体RNA的合成。「体内过程」口服吸收良好，迅速分布于组织与体液，2小时血药浓度达峰值， $t_{1/2}$ 为8小时，排泄缓慢，24小时内尿排口服量的50%，肾功能不全时可引起蓄积中毒，宜禁用。「不良反应」视神经炎是最重要的毒性反应，多发生在服药后2~6月内，表现为视力下降、视野缩小，出现中央及周围盲点。反应发生率与剂量、疗程有关，早日发现及时停药，数周至数月可自行消失。此外有胃肠道不适，恶心、呕吐及肝功能损害等。吡嗪酰胺 吡嗪酰胺（pyrazinamide）口服迅速吸收，分布于各组织与体液，2小时血药浓度达峰值， $t_{1/2}$ 为6小时，经肝代谢为吡嗪酸，约70%经尿排泄。酸性环境中抗菌作用增强，故能在细胞内有效杀灭结核杆菌。结核菌对吡嗪酰胺易产生耐药性，但与其他抗结核药无交叉耐药。它已列为抗结核病基本药在短程化疗中应用。过去高剂量、长疗程应用常见肝毒性与关节痛等不良反应，现用低剂量、短程疗法，不良反应已明显减少。对氨基水杨酸 对氨基水杨酸（para-aminosalicylic acid, PAS）其钠盐和钙盐，口服吸收快而完全。分布于全身组织、体液及干酪样病灶中，但不易透入脑脊液及细胞内。对结核杆菌只有抑菌作用，引起耐药

性缓慢，与其他抗结核病药合用，可以延缓耐药性的发生。最常见的不良反应为恶心、呕吐、厌食、腹痛及腹泄。饭后服药或加服抗酸药可以减轻反应。

二、抗结核药的治疗原则

- 1.早期用药 早期病灶内结核菌生长旺盛，对药物敏感，同时病灶部位血液供应丰富，药物易于渗入病灶内，达到高浓度，可获良好疗效。
- 2.联合用药 联合用药可提高疗效、降低毒性、延缓耐药性，并可交叉消灭对其他药物耐药的菌株，使不致成为优势菌造成治疗失败或复发。联合用药二联、三联或四联则取决于疾病的严重程度，以往用药情况以及结核杆菌对药物的敏感性。
- 3.短期疗法 短期疗法（6~9个月）是一种强化疗法，疗效好，目前已广泛采用。主要是利福平和异烟肼联合，大多用于单纯性结核的初治。如病灶广泛，病情严重则应采用三联甚至四联。目前常用的有：最初两个月每日给予异烟肼，利福平与吡嗪酰胺，以后四个月每日给予异烟肼和利福平（即2HRZ/4Hr方案）。异烟肼耐药地区在上述三联与二联的基础上分别增加链霉素与乙胺丁醇（即2SHRZ/4HRe方案）。对营养不良、恶性病而免疫功能低下者，宜用12个月疗程，对选药不当，不规则治疗或细菌产生耐药，可选用或增加二线药联合，复发而有合并症者，宜用18~24个月治疗方案。通过新的药物治疗方案现已能做到治愈率高，复发率低（约1%），耐药菌少，疗程短（六个月），安全性高，使防治工作取得满意成效。更多信息请访问：[执业医师网校](#) [百考试题论坛](#) [百考试题在线考试系统](#) [百考试题](#) [执业医师加入收藏](#) 特别推荐：2009年药师资格考试报名时间汇总"#F8F8F8" 100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问 www.100test.com