

# 抗结核病药

# antituberculosis drugs

天津医科大学基础医学院

药理教研室 高卫真

# 抗结核病药分类

## ■ 第一线抗结核药：

- 药物：异烟肼、利福平、乙胺丁醇、链霉素、吡嗪酰胺
- 特点：疗效好，毒性低
- 应用：能有效治疗大部分结核患者

## ■ 第二线抗结核药：

- 药物：对氨基水杨酸、乙硫异烟胺、卷曲霉素、利福定等
- 特点：或疗效较差、或毒性较大
- 应用：用于对一线抗结核药产生抗药性或不能耐受的患者

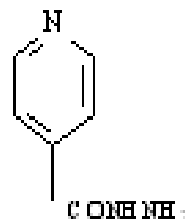
## 异烟肼 (INH, isoniazid, 又称雷米封, rimifon)

- 特点 高效、低毒、方便、价廉

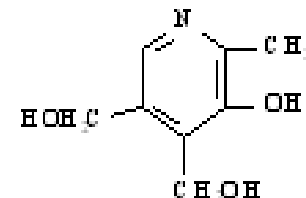
- 化学

- 肼类衍生物

- 结构类似于吡哆醇



(Isoniazid)



(Pyridoxine)

- 体内过程

- 口服、注射均易吸收

- 组织穿透力强，分布广

- 肝乙酰化代谢失效：快代谢型/慢代谢型

# 异烟肼 (INH, isoniazid, 又称雷米封, rimifon)

## ■ 抗菌作用

异烟肼只对结核分枝杆菌有效，对其他细菌无效

## ■ 抗菌机制

抑制分枝菌酸(mycolic acid)的合成

分枝菌酸是结核分枝杆菌细胞壁所特有的重要成分，其减少会使细菌丧失耐酸性、疏水性和增殖力而死亡

## ■ 抗药性 单用易产生抗药性

## 异烟肼抗结核作用特点

- 对结核杆菌有高度选择性，抗菌力强
- 生长繁殖期结核菌——杀菌，静止期结核菌——抑菌
- 穿透力强，易渗入细胞内，对细胞内、外结核杆菌均有效，可渗入干酪化组织及空洞中及关节腔、胸腔积液、腹水、脑脊液中，对结核性脑膜炎、胸膜炎有效
- 单用结核杆菌易产生耐药性（单用3个月后约60%痰菌对其耐药），但与其他抗结核药无交叉耐药性；如与其他抗结核药联用，能延缓耐药性的发生

## 异烟肼 (INH, isoniazid, 又称雷米封, rimifon)

### ■ 临床应用

各种类型结核，除早期轻症肺结核或预防应用外，均宜与其他第一线药合用

### ■ 不良反应

- 神经系统反应：外周神经炎及CNS兴奋，精神失常或惊厥等，与Vit B<sub>6</sub>缺乏有关
- 肝损害：老人及慢代谢型者、嗜酒者多见
- 其他：变态反应、胃肠反应

# 利福平 (rifampicin/rifampin, RFP)

## 体内过程

- 口服吸收快而完全
- 分布广，脑脊液可达有效浓度
- 穿透力强，能进入细胞，结核空洞
- 肝代谢，可诱导肝药酶，从胆汁排泄→肝肠循环

## 抗菌机制

特异性抑制细菌依赖于DNA的RNA多聚酶，阻碍RNA合成

# 利福平 (rifampicin/rifampin, RFP)

## 抗菌谱

- 对结核分枝杆菌、麻风分枝杆菌可发挥杀菌作用。抗结核作用与异烟肼相近，较链霉素强
- $G^+$  球菌特别是金黄色葡萄球菌（包括耐药金黄色葡萄球菌）抗菌强
- $G^-$  球菌：脑膜炎双球菌
- $G^-$  杆菌：大肠埃希菌、变形杆菌、流感嗜血杆菌及铜绿假单胞菌有效
- 高浓度对某些病毒和沙眼衣原体也有抑制作用



## 利福平 (rifampicin/rifampin, RFP)

### 临床应用

- 主要与其他抗结核病药合用，治疗各种结核病
- 偶用于耐药性金黄色葡萄球菌及其他敏感细菌所致感染
- 用于治疗麻风病

# 利福平 (rifampicin/rifampin, RFP)

## 不良反应

- 胃肠道刺激**症状**
- 少数患者可见**肝损害**而出现黄疸、转氨酶升高。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，多见于大剂量间歇疗法，出现过敏反应时应停药
- 神经系统症状，个别人出现乏力、头痛、头晕、嗜睡、共济失调、视物模糊

同类药：利福定、利福喷汀

## 乙胺丁醇 (ethambutol)

- 特点 毒性小，耐药性产生慢
- 抗菌作用

对繁殖期结核分枝杆菌作用较强，可杀菌。对链霉素、INH耐药的结核杆菌仍有效。细胞内/外均有抗菌作用

- 临床应用

与利福平或INH等合用，单用也产生耐药性

- 不良反应

较严重的毒性反应—球后视神经炎

## 吡嗪酰胺 (pyrazinamide)

- 在中性环境无活性，在微酸性(pH 5.0)环境可杀灭结核分枝杆菌
- 口服吸收迅速，分布于各组织与体液，经肝代谢、尿排泄
- 结核分枝杆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
- 常见肝毒性与痛风性关节炎等不良反应，用低剂量、短程疗法，不良反应明显减少。

## 链霉素 (streptomycin)

- 最早用于结核病治疗药物，单用毒性较大且易产生耐药性，但与其他药物合用可减少用量，使毒性反应发生率降低，并且减低耐药性的发生。现仍作为一线药应用
- 大多数类型的结核分枝杆菌对链霉素敏感，为抑菌药
- 主要在联合用药中应用（如四联），治疗各种严重的或危及生命的结核分枝杆菌感染，特别是结核性脑膜炎、粟粒性结核和重要器官的结核感染

## 对氨水杨酸（PAS）

### 特点：

- 仅有弱抑菌作用，单用价值不大
- 结核菌对其不易产生耐药性
- 抗菌机制与磺胺类相似
- 与链霉素、INH等合用，可增强疗效，延缓抗药性产生
- 吸收快，分布广，但不易进入脑脊液及细胞内
- 毒性小，但不良反应发生率高，包括胃肠反应、肾损害、过敏反应、甲状腺肿大等

# 抗结核病药的用药原则

- 早期用药
- 联合用药
- 坚持全疗程规律用药

## 化疗方案

- 短期疗法 (6~9个月)
  - 利福平和异烟肼联合 (R+H)，用于单纯性结核的初治
  - 病情严重应采用三联甚至四联 (R+H+S+E)
- 长程疗法或间歇疗法
  - 传统的治疗方案 (S+H+PAS)，18~24个月
  - 急性期每日用药，巩固期间歇用药