

皮炎2例, SLE 1例)。除了基础疾病不同外, 延误诊断是死亡的主要原因。

对肺孢子菌有效的药物有 TMP/SMZ、克林霉素和氨苯砜、伯氨喹、喷他脒^[1]。其中 TMP/SMZ 的效果最好, 应用也最广。这组病人中 3 例痊愈患者均接受了 TMP/SMZ 治疗, 剂量为 TMP 640 ~ 1 280mg/SMZ 3 200 ~ 6 400mg, 每天分 3 ~ 4 次口服, 总疗程 3 周。另 1 例病人因为对磺胺药物过敏, 选择了克林霉素, 但是治疗无效死亡。因为治疗 PCP 时, TMP/SMZ 用量大, 要警惕药物副反应, 主要有皮疹、肾损害和肝损害。用药时要嘱咐病人多饮水, 加强支持治疗, 监测肝、肾功能。对于有明显低氧血症的 PCP 患者 (吸气时动脉氧分压 < 60mmHg), 在积极治疗肺孢子的同时加用糖皮质激素 (相当于强的松 60mg/d), 可以改善病人的预后^[7]。

【参考文献】

- [1] Thomas CF, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. NEJM 2004, 350 (24) 2487 ~ 2498
- [2] Le Clair RA. Descriptive epidemiology of interstitial pneumocystis pneumonia. AM Rev Respir Dis, 1968, 99: 137 ~ 145
- [3] Walzer PD, Perl DP, Krogstad DJ, et al. Neumocystis carinii pneumonia in the United States: epidemiologic, diagnostic and clinical features. Ann Intern Med, 1974, 80: 83 ~ 89
- [4] Godeau B, Coutant - perronne V, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in the course of connective tissue disease report of 34 cases. J Rheumatol, 1994, 21: 246 ~ 251
- [5] 陈国强, 张红卫, 等. 系统性红斑狼疮并发卡氏肺孢子虫肺炎二例并文献复习. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(3): 153
- [6] DeLorenzo JG, Huang CT, Maguire GP, et al. Roentgenographic patterns of pneumocystis carinii pneumonia in 104 patients with AIDS. Chest, 1987, 91: 323 ~ 327
- [7] Pareja JG, Garland R, Koziel H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non - HIV pneumocystis carinii pneumonia. Chest, 1998, 113: 1215 ~ 1224

文章编号: 1672 - 3384(2005) - 05 - 0029 - 07

器官移植患者用药的药物相互作用

【作者】 赵彩芸 肖永红

北京大学临床药理研究所 (北京 100083)

【中图分类号】 R969.2

【文献标识码】 B

由于器官移植技术、移植免疫基础以及各种免疫抑制剂的研究进展, 器官移植已成为临床治疗器官功能衰竭的有效治疗手段。在器官移植中, 不可避免地要将免疫抑制剂、抗感染药物以及其他维持移植器官功能的药物合并使用, 以致发生药物间的相互作用。本文就器官移植患者临床主要用药 (免疫抑制剂与抗感染药物) 间的相互作用加以阐述。

1 药物相互作用机制

药物的相互作用包括药物在体内与体外的相互作用。

1.1 药物在体外的相互作用

是指药剂学方面的相互作用, 通过药物间直接

的化学或物理性相互作用而使药物的性质或作用发生改变, 即“药物配伍禁忌”, 这种体外的药物相互作用可以通过改变给药方式加以避免。

1.2 药物在体内的相互作用

是指药物进入体内后药物间所产生的药物动力学和药效动力学的相互影响, 从而使药物在体内的药理作用出现增强、减弱或改变的现象。主要包括:

1.2.1 药代动力学方面的相互作用 ①影响药物的吸收, 包括离子的作用、pH 的影响、食物的影响、吸附作用、胃肠运动的影响等。如制酸药、抗胆碱药、H₂ 受体阻滞剂及奥美拉唑等, 可减少胃酸分泌, 使胃内 pH 升高, 而影响某些同用口服抗菌药物

的吸收。②影响药物分布,通过影响药物血浆蛋白结合,改变组织血流量使药物在体内的分布发生变化。例如蛋白结合率高的 β 内酰胺类抗生素与蛋白结合率高的非甾体抗炎药合用,通过竞争蛋白结合,可使游离型抗生素的浓度增高。③影响药物代谢,通过肝脏药物代谢酶影响,包括药酶诱导作用和药酶抑制作用。例如氯霉素可使双香豆素代谢受阻而引起出血;三唑类抗真菌药物能与 P_{450} 中的铁原子直接结合,抑制 P_{450} 的活性,其中酮康唑是肝脏CYP3A4的强效抑制剂,当与他克莫司(tacrolimus, FK506)合用时,后者血药浓度升高;红霉素与氨茶碱合用使茶碱代谢受阻,清除率降低,血药浓度增高,导致患者心率加快。④影响药物排泄,通过改变尿的酸碱度,干扰药物从肾小管排泄,影响药物重吸收产生作用。例如青霉素、头孢类抗生素与丙磺舒同用,丙磺舒可以竞争性地抑制前者的分泌而减少排泄,从而起到增效的作用;碱化尿液可加速酸性药物(如青霉素类)的排出,而使氨基糖甙类药物再吸收增加。

1.2.2 药效学方面的相互作用 药物的生理性拮抗作用,药物疗效的相加或协同作用,药物毒副作用的拮抗、相加作用等。例如:氨基糖甙类抗生素与硫酸镁合用时,由于这类抗生素可抑制肌肉接头传递作用,加强了硫酸镁引起的呼吸麻痹,严重可至呼吸衰竭;卡泊芬净与两性霉素B联合应用对临床分离的曲霉菌及镰刀菌具有协同或增效作用。

2 免疫抑制剂的药物相互作用

2.1 糖皮质激素

是一类具有重要生理及药理作用的甾体激素,在器官移植排斥反应的预防和治疗中有十分重要的作用。该类物质主要在肝脏代谢,并有一定的盐皮质激素样作用,即增加钠离子再吸收及钾、钙、磷的排泄。竹桃霉素和红霉素为肝药酶的抑制剂,可降低糖皮质激素在体内的代谢,使之血药浓度升高,从而使治疗作用和毒副作用增强;同样氯霉素是肝药酶抑制剂,可使糖皮质激素的浓度增加,药效增强,但毒性加大;与非甾体抗炎药物合用,可增强

抗炎作用,但可能加剧致溃疡作用;糖皮质激素可使氨茶碱血药浓度升高;与两性霉素B和碳酸酐酶抑制剂合用,可致严重低血钾,应注意血钾和心脏功能变化。

2.2 环孢素(cyclosporin, CsA)

作为免疫抑制剂,临床上广泛用于器官移植患者术后排斥反应的防治。该药口服吸收不完全,个体差异较大,血浆半衰期19h,主要在肝脏代谢,94%由胆汁排入肠道,仅6%由肾脏排出。与其他药物之间的相互作用主要包括:

2.2.1 利福平和异烟肼均为细胞色素 P_{450} 酶系诱导剂,促进CsA在肝内的代谢,使CsA血药浓度降低,排斥反应发生率上升。

2.2.2 大环内酯类如红霉素、唑类抗真菌药如酮康唑等肝药酶的抑制剂,可抑制细胞色素 P_{450} 的活性,阻断CsA在肝脏中的代谢,使CsA血药浓度提高,药物毒性及感染发生率上升。

2.2.3 与引起肾毒性的药物如氨基糖甙类、两性霉素B、万古霉素合用,使CsA肾脏毒性增加。上述药物相互作用一般在抗感染治疗7~14d后起作用,需监测血中CsA浓度。

2.2.4 与肾上腺皮质激素、硫唑嘌呤、苯丁酸氮芥、环磷酰胺等免疫抑制剂合用时,可能会增加感染和患淋巴细胞增生性疾病的危险。

2.3 FK506

主要用于肾移植、肝移植、心脏移植和心肺联合移植,小肠、胰腺和胰岛细胞等器官移植的免疫抑制剂。该药半衰期长且不恒定,健康人半衰期约43h,主要在肝脏经细胞色素 P_{450} 3A4酶代谢清除,大部分由粪便排出,约2%由尿液排出。与其他药物之间的相互作用主要包括:

2.3.1 FK506为强效药酶抑制药,可抑制CsA、红霉素、交沙霉素、酮康唑、咪康唑、克霉唑、氟康唑、伊曲康唑、皮质激素(如可的松、睾酮)等经由该酶代谢药物的代谢,使上述药物血药浓度升高,相应毒副反应增加。

2.3.2 抑制细胞色素 P_{450} 3A4酶系统的药物可能通

过抑制或与 FK506 互相竞争肝药酶从而降低 FK506 的代谢,如可的松、麦角胺、唑类抗真菌药(咪康唑)、依他康唑、大环内酯类抗生素红霉素等,使其血药浓度升高,毒性加大。临床上当上述药物与 FK506 合用时可以减少剂量。

2.3.3 诱导细胞色素 P_{450} 3A4 酶的药物如利福平、异烟肼等,可能增加 FK506 的代谢,降低其药物浓度,排斥反应发生率上升。

2.3.4 与具有肾脏毒性的药物合用,如氨基糖甙类、两性霉素 B、万古霉素、复方磺胺甲噁唑、阿昔洛韦以及非甾体类抗炎药等,可使 FK506 肾毒性增强,不宜合用或慎用。

2.3.5 虽联合应用 CsA 与 FK506 有协同作用,但可致肾毒性增加,因而两者不宜合用,以免增加肾毒性。

2.4 西罗莫司(sirolimus)

也称雷帕霉素(RPM),是三烯大环内酯类强效免疫抑制剂,具有抗淋巴细胞增殖、抗肿瘤、抗真菌等作用。与 CsA 具有较好的协同作用,联合应用可以达到良好的疗效。RPM 与 FK506 合用时由于竞争与 FKBP-12 的结合,故存在拮抗作用,不宜合用。RPM 胃肠吸收很少,生物利用度低于 15%,与赋形剂有关。通过肝和肠 CYP3A4 酶的代谢可部分解释吸收的变异和较低的生物利用度,该药具有较长的半衰期,能广泛分布于各组织中,表观分布容积大,且个体差异明显。已发现 RPM 和 CsA 联合口服时,两药生物利用度分别增加 2~11 倍和 2~3 倍,联合静滴时则无影响,因此可以认为肠道细胞色素 P_{450} 酶受抑制,导致两者血药浓度上升。

2.5 霉酚酸酯(mycophenolate mofetil,MMF)

为霉酚酸(MPA)的 2-乙基酯类衍生物,用于预防肾移植患者排斥反应及治疗难治性排斥反应,可与 CsA 及类固醇类药物合用。MMF 静脉注射及口服后迅速完全吸收,并快速水解转化为活性代谢产物 MPA,对增殖的淋巴细胞有很高的选择性作用。MPA 与血浆蛋白结合率为 97%,可通过肠肝循环再吸收。主要(93%)在肾脏排泄清除。与其他免疫

抑制剂合用,增加淋巴瘤和其他恶性肿瘤发生的机会。MMF 与阿昔洛韦、更昔洛韦合用,MPA 的血药浓度无显著改变,而肾功能损坏的患者使用,阿昔洛韦、更昔洛韦的浓度升高。MMF 与其他免疫抑制剂合用,可减少皮质类固醇、抗淋巴细胞抗体的用药次数,从而降低非免疫反应毒性,如与 CsA 和 FK506、泼尼松等联合应用具有显著抗排斥反应效果,而无明显的肝、肾及骨髓毒性作用。这种协同作用还表现在 CsA 可使血中 MPA 的浓度提高 2 倍。临床合用这 2 种药物时,应降低剂量,在保持免疫抑制效应的同时,避免大剂量 CsA 引起的肾毒性作用及其他并发症。

2.6 硫唑嘌呤(azathioprine,AZP)

为 6-巯基嘌呤的甲硝咪唑取代物,可抑制淋巴细胞的增殖,阻止抗原敏感型淋巴细胞转化为淋巴母细胞。AZP 主要用于异体移植时抑制免疫排斥,多与皮质激素合用。该药与阿霉素合用,肝毒性增加,故两药合用时应监测肝功能;与复方新诺明合用,可增加肾移植患者血液学毒性,也可增加该药的骨髓抑制作用,应避免同时使用,必须合用时,以不超过 10d 为宜;与 CsA 合用可能发生免疫过度抑制及假淋巴瘤;与氯霉素合用时骨髓毒性增强。故临床上述药物合用时应慎重。

3 抗菌药物的药物相互作用

3.1 大环内酯类

该类药物与 CsA 或 FK506 合用,可以导致 CsA 或 FK506 在体内代谢减慢,血药浓度升高,药物肾毒性增加,机体免疫抑制过度以及发生严重威胁生命的感染。根据大环内酯类抗生素对 CYP3A4 的结合力及抑制作用的差别,可将其分为 3 类,第 1 类为红霉素及其前体药物、竹桃霉素,与 CYP3A4 形成 P_{450} MI 并紧密结合在一起,从而抑制其作用;第 2 类为克拉霉素、麦迪霉素、交沙霉素、罗红霉素等,与 CYP3A4 产生中度结合;第 3 类阿奇霉素、地红霉素、螺旋霉素等与 CYP3A4 结合力较弱,一般对 CYP3A4 无抑制作用。

3.2 抗结核药

利福平是 CYP 和 P 糖蛋白的强诱导剂,它对 CYP1A2、CYP3A4 和 CYP2C 均能产生诱导作用,FK506 通过 CYP3A4 代谢,同时也是 P 糖蛋白介导的转运底物。利福平与 FK506 合用时能通过诱导肝脏及小肠的 CYP3A4 和 P 糖蛋白,促进 FK506 的代谢,使得血药浓度下降。利福平停用 1~3 周后 CYP 代谢才会恢复正常。异烟肼也能使 CsA 或 FK506 在体内的代谢速率加快,因此在服用相同剂量免疫抑制药物时,有效血药浓度降低,患者发生排斥反应的危险增加。

3.3 其他抗菌药物

氨基糖甙类、两性霉素 B、万古霉素、复方新诺明、阿昔洛韦等具有肾毒性的药物与 CsA 或 FK506 合用时,会增加药物的肾毒性。亚胺培南与 CsA 合用,能增加神经系统毒性作用。喹诺酮类药物如环丙沙星、氧氟沙星、洛美沙星均可增加 CsA 血药浓度,使 CsA 毒性增加。器官移植患者能够耐受小剂量氟喹诺酮,但加大药物用量时,容易产生肾脏毒性。氯霉素是一种主要 CYP2C 的肝药酶抑制剂,它对 FK506 的肝代谢及清除也会产生影响,两者合用可增加 FK506 血药浓度。

4 抗真菌药的药物相互作用

4.1 两性霉素 B

是治疗各种严重真菌感染的首选药,通过与真菌细胞上的固醇结合,损伤膜的通透性,导致细胞内的重要物质如钾、核苷酸和氨基酸外泄,破坏细胞的正常代谢而抑制真菌生长。半衰期 24h,主要经肾脏排出。两性霉素 B 与其他药物的相互作用包括:

4.1.1 肾上腺皮质激素 此类药物除在减少两性霉素 B 的药物不良反应时可合用外,一般不推荐两者同时应用,因为由两性霉素 B 诱发的低钾血症有可能被肾上腺皮质激素类药物加重,如需合用,后者宜给予最小剂量和最短疗程,并需监测患者的血钾浓度和心脏功能。

4.1.2 与肾毒性药物合用时肾毒性增强,应避免同时使用或慎用。

4.1.3 由两性霉素 B 诱发的低钾血症可增强神经肌

肉阻断药的作用,因此两者同时使用时应经常测定患者的血钾浓度。

4.1.4 两性霉素 B 与 CsA 同时使用,可能导致急性肾功能不全,而两性霉素 B 可提高血中 CsA 浓度,必须同时使用时,应监测肾功能,并减少 CsA 剂量。

4.2 三唑类药物

该类药物通过抑制真菌细胞色素 P₄₅₀ 酶,影响麦角甾醇乃至细胞膜的合成,从而发挥其抗真菌作用。因此,影响肝脏细胞色素 P₄₅₀ 酶活性是其他药物与三唑类发生相互作用的主要机制。

4.2.1 氟康唑可与 CsA 或 FK506 发生明显的相互作用,使后者的血药浓度显著增加,从而增加肾毒性的危险。其作用机制为抑制真菌的细胞色素 P₄₅₀ 酶的代谢,由于 CsA 及 FK506 有与其共同的代谢通路,因此可明显影响它们在体内的浓度,应用时需严密监测 CsA 或 FK506 浓度变化。异烟肼或利福平,两药中任何一种药物与氟康唑同用时,均可降低氟康唑的浓度,并可导致治疗失败或感染复发,故应谨慎使用上述药物。

4.2.2 伊曲康唑对于免疫抑制患者的曲霉菌感染有效。伊曲康唑与 FK506 或 CsA 同时静脉注射时,使两药的药浓度增加,两种药应减量使用。伊曲康唑除影响 CsA 的血药浓度外,还可以增加特非那丁、地高辛和华法令的血药浓度。另外,使用利福平、异烟肼可以降低伊曲康唑的血药浓度。与红霉素、磺胺异噁唑合用会增加伊曲康唑的血药浓度,因此,伊曲康唑与上述药物合用,应适当调整剂量。

4.2.3 伏立康唑在临床用于治疗氟康唑耐药的念珠菌以及足放线菌病和镰刀菌属引起的严重感染。伏立康唑抑制细胞色素 P₄₅₀ 同工酶的活性,因此,伏立康唑会使通过细胞色素 P₄₅₀ 同工酶代谢的药物血药浓度增高。伏立康唑合用 CsA 或 FK506 时明显增加其 AUC、C_{max} 及 T_{max},应定期监测 CsA 或 FK506 血药浓度。伏立康唑与 CsA 合用,建议 CsA 剂量减半,伏立康唑与 FK506 合用,建议 FK506 的剂量减至原剂量的 1/3。

4.3 其他抗真菌药物

氟胞嘧啶用于念珠菌和隐球菌引起的真菌感染。该药 90% 以上自肾小球滤过, 以原型经肾脏排出。与两性霉素 B 联合应用具有协同作用, 两性霉素 B 也可增强氟胞嘧啶的毒性, 这与两性霉素 B 使真菌细胞摄入药物量增加以及肾排泄受损有关。该药与其他骨髓抑制药同时应用可增加毒性反应, 尤其是造血系统的不良反应, 因此尽量避免同时使用。

卡泊芬净是棘白菌素类中首个被 FDA 批准上市的抗真菌药物, 通过非竞争性抑制 β -(1,3)-D 糖苷合成酶, 破坏真菌细胞壁糖苷的合成发挥抗真菌作用。对念珠菌病和曲霉病有效。卡泊芬净和伊曲康唑、两性霉素 B 或 MPA 联合应用时, 药代动力学均无改变; 与 FK506 联合应用, 使 FK506 的血浆浓度和 AUC 有轻度减少 (20%), 同时接受两药治疗的患者, 需监测 FK506 浓度; 与 CsA 联合应用, 卡泊芬净的 AUC 增加 35%, 而 CsA 浓度无影响。

5 抗病毒药的相互作用

5.1 更昔洛韦

是进行器官移植术后预防和治疗巨细胞病毒 (CMV) 感染的有效药物。该药不在体内代谢, 主要以原型经肾脏排泄。与其他药物的相互作用:

5.1.1 与肾毒性药物同时应用, 可加重肾功能损害, 使本药经肾排出量减少而引起毒性反应。

5.1.2 与丙磺舒或抑制肾小管分泌的药物合用时, 可使本药的肾清除率减少约 22%, 其 AUC 增加约 53%; 因而易产生毒性反应。

5.1.3 与齐多夫定合用时可增强对造血系统的毒性。

5.1.4 与亚胺培南-西司他丁合用时可发生全身抽搐。国外资料报道, 有少数患者可出现癫痫大发作。

5.1.5 与 MMF 合用时, 在肾功能损害的患者中两者的血药浓度有所升高, 肾毒性加大。

5.2 阿昔洛韦

是一种病毒 DNA 聚合酶的竞争性抑制剂。与其他药物的相互作用:

5.2.1 与膦甲酸钠联用时, 能增强阿昔洛韦对单纯疱疹病毒 (HSV) 感染的抑制作用。

5.2.2 与糖皮质激素合用治疗急性视网膜坏死综合

征及带状疱疹时有协同作用。

5.2.3 与齐多夫定合用时可引起肾毒性, 表现为深度昏睡和疲劳。

5.2.4 阿昔洛韦静脉给药时与干扰素或甲氨蝶呤 (鞘内注射) 合用, 可能引起精神异常, 应慎用。

5.2.5 阿昔洛韦静脉给药时与有肾毒性药物如两性霉素 B、CsA、氨基糖甙类抗生素等合用可加重肾毒性, 特别对肾功能不全者更易发生。

5.3 膦甲酸钠

是治疗 CMV 引起的视网膜炎药物之一, 为病毒抑制剂, 可非竞争地阻断病毒 DNA 多聚酶, 与阿昔洛韦和更昔洛韦不同, 膦甲酸钠在细胞内不需依靠病毒的胸腺嘧啶激酶激活。膦甲酸钠与其他药物的相互作用:

5.3.1 与肾毒性药物合用可加重肾毒性, 不能与氨基糖甙类抗生素、两性霉素 B 或万古霉素等同时使用。

5.3.2 与齐多夫定合用可能加重贫血, 但未发现加重骨髓抑制的现象。

5.4 拉米夫定

用于乙型肝炎病毒 (HBV) 感染治疗, 防治肝移植时 HBV 的复发, 该药主要以原型 (90%) 或约 5%~10% 以反式亚砷的形式从尿中排泄。与具有相同排泄机制的药物如甲氧苄胺嘧啶合用, 血药浓度可增加 40%; 与胞嘧啶类似物如扎西他宾合用, 在细胞内磷酸化过程中会竞争同样的酶, 使药效降低。

6 器官移植患者临床用药注意事项与用药策略

器官移植患者临床常用免疫抑制剂 CsA、FK506、RPM 等治疗窗狭窄, 个体差异较大。合并用药、生理、病理及食物等诸多因素均可影响药物吸收, 导致血药浓度变化。CsA 血药浓度与免疫抑制作用的强度有关, 也与肝、肾损害程度有关, 各种不良反应的发生大多与用药剂量过大有关, 防止不良反应发生的方法是经常监测该药的血药浓度, 调节其全血浓度, 使血药浓度维持在临床能起免疫抑制作用, 而又不致产生严重不良反应的剂量范围内。有报道认为如在下次给药前测得 CsA 的全血谷

浓度为 $100 \sim 200 \mu\text{g/mL}$, 则可达到上述效应。FK506 谷浓度过高会导致肾毒性和高血糖发生, 浓度过低会发生排斥反应, 因而需进行血药浓度监测。用药的实际剂量应根据病人的需要而调整, 可使用全血药浓度的监测来调整口服最佳用药剂量, 血药浓度以保持在 $15 \sim 20 \mu\text{g/mL}$ 为宜。用药过量时可出现肾脏、心脏及神经毒性, 葡萄糖耐量变化、高血压以及电解质失调 (例如高血钾)。过度免疫抑制会增加严重感染的危险性。西罗莫司的药代参数个体变异大, 稳定的肾移植患者西罗莫司口服安全剂量为 $3 \sim 15 \text{mg/m}^2$, 谷浓度同剂量成正比, 还同免疫抑制效果以及剂量依赖的副作用相关。AUC 与谷、峰浓度呈线性相关, 有人测到该药血谷浓度平均值 $5.1 \sim 101 \mu\text{g/mL}$, AUC $970.2 \sim 1428 \mu\text{g}/(\text{h} / \text{mL})$, 其血谷浓度值可作为评估药物生物利用度的有效指标。

临床用药过程中如果因药物相互作用发生不良反应, 应立即给予相应的治疗, 同时减少药物的用量, 必要时停用, 换用其他药物治疗。如果发生用药过量, 通常采用一般支持疗法以及对症治疗, 可用透析方法去除药物, 若是口服中毒, 洗胃及使用吸附剂 (例如活性炭) 可能有效。

器官移植患者临床用药十分复杂, 多种药物联合应用所造成的药物间相互作用增加。在药物使用过程中, 特别应注意免疫抑制剂与抗感染药物在药代动力学和药效学方面的相互作用, 避免使用过程中导致免疫抑制药物浓度过低、排斥反应增加或浓度过高、毒性加大, 尽量减少过多药物合用, 避免同时使用有相同毒性的药物, 密切观察病人病情的变化, 细心监护, 必须共同使用时应调整给药剂量 (见表 1)。

表 1 器官移植患者常用药物相互作用表

药物	合用药物	作用	用药策略
糖皮质激素	红霉素、竹桃霉素	降低激素在体内的代谢, 浓度增加	适当调整激素用量, 并密切观察
	氯霉素	激素的浓度增加, 药效增强, 毒性加大	适当调整激素用量, 并密切观察
	两性霉素 B	致严重低血钾	监测血钾和心脏功能
CsA	亚胺培南	神经系统毒性作用增加	用美罗培南替代
	磺胺甲噁唑/甲氧苄啶	CsA 浓度降低, 血清肌酐升高	调整剂量, 监测 CsA 血药浓度
	卡泊芬净	卡泊芬净血药浓度增加	卡泊芬净减量使用
	膦甲酸钠	肾毒性增加	慎重使用
FK506	氯霉素	FK506 血药浓度提高, 肾毒性增加	避免合用或慎用
	卡泊芬净	FK506 的血药浓度降低	适当增加 FK506 剂量
CsA 或 FK506	氨基糖甙类、万古霉素、两性霉素 B、氟喹诺酮类	CsA 或 FK506 的肾脏毒性增加	避免合用或慎用, 必须合用时可调整剂量, 进行血药浓度监测
	红霉素、克拉霉素	CsA 或 FK506 血药浓度提高, 肾毒性增加	调整免疫抑制剂用量, 血药浓度监测
	利福平、异烟肼	使 CsA 或 FK506 血药浓度降低, 排斥反应发生率上升	适当增加免疫抑制剂用量
	氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑	CsA 或 FK506 血药浓度增加, 肾毒性增加	CsA 或 FK506 减量使用
	更昔洛韦、阿昔洛韦、膦甲酸钠	CsA 或 FK506 血药浓度增加, 肾毒性增加	避免合用或慎重使用
红霉素	克林霉素	拮抗作用	避免合用
氨基糖甙类	万古霉素、两性霉素 B	肾毒性增加	避免合用
利福平	氟康唑	利福平血药浓度增加	调整利福平用量
两性霉素 B	卡泊芬净	协同作用, 药效增加	
伊曲康唑	红霉素、磺胺甲噁唑	伊曲康唑血药浓度增加	伊曲康唑适当减量
	利福平	伊曲康唑血药浓度降低, 利福平浓度增加	调整用量
三唑类药物	利福平、异烟肼	唑类药物的血药浓度降低	调整唑类药物用量
膦甲酸钠	环丙沙星	癫痫发作危险增加	临床密切观察
	氨基糖甙类、万古霉素、两性霉素 B	肾脏毒性增加	避免合用
更昔洛韦	亚胺培南	癫痫发作危险增加	临床密切观察
	MMF	肾脏毒性增加	避免合用

【参考文献】

- [1] Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, et al. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation, FK506 kidney transplant study group. Transplantation, 1997, 63(7): 977~983
- [2] Kahan BD. Renaissance of immunosuppressive therapy in the new millennium. Transplant Proc, 1998, 30: 2493
- [3] 王立明, 闵志廉, 朱有华, 等. 肾移植受体应用 FK506 治疗窗浓度的探讨. 中华器官移植杂志, 2000, 21(3): 145
- [4] 陆志城. FK506 的药物相互作用. 国外医学泌尿系统分册, 2001, 21(5): 239~242
- [5] 王意如. 免疫抑制剂研究新进展. 中国新药杂志, 2002, 11(7): 512~515
- [6] Husain S, Singh N. The impact of novel immunosuppressive agents on infections in organ transplant recipients and the interactions of these agents with antimicrobials. Clin Infect Dis, 2002, 35(1): 53~61
- [7] 闵志廉. 器官移植后巨细胞病毒感染. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2003, 12(1): 50~51
- [8] Aria N, Kaufman CL. Important drug interactions and reactions in dermatology. Dermatol Clin, 2003, 21(1): 207~215
- [9] 洪微, 温海, 廖万清. 器官移植后真菌感染的预防. 中华医院感染学杂志, 2003, 13(9): 898~900
- [10] Mora DJ, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. New England J Med, 2002, 347: 2020~2029
- [11] Sol R, Diaz JM, Guirado L, et al. Tacrolimus induction immunosuppressive treatment in renal transplantation: comparison with cyclosporine. Transplant Proc, 2003, 35: 1699~1700
- [12] Oellerich M, Armstrong VW. Two hour cyclosporine concentration determination: an appropriate tool to monitor neoral therapy. Ther Drug Monit, 2002, 24(1): 40
- [13] 李中东, 施孝金, 钟明康. 抗菌药的常见药物相互作用. 中国抗感染化疗杂志, 2003, 3(1): 51~53
- [14] Cherikh WS, MyronKauffman H, Maghirang J, et al. A comparison of discharge immunosuppressive drug regimen in primary cadaveric kidney transplantation. Transplant, 2003, 76(3): 463~470
- [15] 汪复. 抗深部真菌感染药物临床应用进展. 中国抗感染化疗杂志, 2003, 3(5): 310~314
- [16] 张静蕊. 免疫抑制剂在器官移植中应用的研究进展. 国外医学药学分册, 2004, 31(3): 140~144
- [17] Rubin RH, Marty FM. Principles of antimicrobial therapy in the transplant patient. Transpl Infect Dis, 2004, 6(3): 97~100
- [18] Chiu LM, Domagala BM, Park JM. Management of opportunistic infections in solid-organ transplantation. Prog Transplant, 2004, 14(2): 114~129

文章编号: 1672-3384(2005)-05-0035-06

肺结核的化学治疗

【作者】 马珣 卜建玲

北京结核病胸部肿瘤研究所 (北京 101149)

【中图分类号】 R521.445

【文献标识码】 B

结核病是常见的慢性感染性疾病,我国是全球22个结核病高疫情国家之一。肺结核是结核病中最常见的临床类型,肺结核、尤其是痰涂片检查阳性的病人是主要的传染源,而这些病人多数常首诊于基层医院或各级综合医院,因此,提高肺结核的治

疗水平是所有医务人员共同努力的目标。

肺结核的化学治疗不仅是治疗、控制疾病的手段,而且也是结核病控制规划的重要组成部分。肺结核的成功治疗,不仅是治愈病人,使之痰菌阴转,而且还可尽快地、最大限度地降低传染性,具有社