

【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】 马琦 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

会效益。同样,医生也负有双重的责任,不仅需采用正确合理的化学治疗,确保治疗成功,而且还可减少传播、减少复发、减少耐药性产生,形成一个良性循环。但是,结核杆菌是胞内寄生菌,由于其能在感染宿主体内长期存留的“持留性(persistence)”、结核病的复杂多样的病理改变、结核杆菌菌群的自然变异、治疗过程中获得性耐药性的产生、各种抗结核药物对不同代谢状态的菌群的作用机制及敏感性不同等诸多因素,既往结核病的化学治疗常需长程、多药联合治疗(12~18个月),以期达到高治愈率、低复发率、低耐药率的目标。随着高效利福平的问世及对吡嗪酰胺灭菌活性的再认识,肺结核的短程化疗(6~9个月)得以确立并已被广泛采用,但是其疗程仍明显长于其他感染性疾病。

1 抗结核药物简介

目前抗结核药物已有十余种^[1],一般分为一线及二线抗结核药物。

1.1 一线抗结核药物

1.1.1 异烟肼(isoniazid,INH,H) 具有高效的抗结核活性,MIC 0.02~0.05mg/L,口服后几乎完全被吸收,生物利用度可达90%,蛋白结合率0~10%。药物可通过各种组织屏障,广泛分布于全身组织与体液,正常时,脑脊液药物浓度为血药浓度的20%,脑膜炎时则可达40%~60%。INH是治疗各器官、各类型结核病的主要药物之一,也是结核性脑膜炎的必选药物。值得注意的是,本药单用易产生耐药性,需与利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇等联用。

注意事项:①可发生肝损害、末梢神经炎、兴奋、失眠或嗜睡等中枢神经系统症状,偶见过敏反应、男子乳房发育、贫血、白细胞减少等不良反应。癫痫、精神病人可诱发其发作,宜慎用。②一般剂量无需补充VitB₆,以免降低疗效。③宜顿服,以提高其血峰值浓度。

剂量:成人0.3g/d,急性粟粒性肺结核、结核性脑膜炎适当增加剂量(0.45~0.6g/d)。间歇治疗:体重<55kg,0.5g/d;体重≥55kg,0.6g/d。儿童:10~15mg/(kg·d)。

1.1.2 利福平(rifampicin,RFP,R) 是中效广谱抗菌药物,对结核杆菌具有高效的杀菌、灭菌活性,MIC 0.39~1.56mg/L,因对细胞内外结核杆菌均有杀菌活性,故为全价杀菌药。其作用机制为与结核杆菌RNA聚合酶β亚基结合,干扰mRNA的合成。口服后迅速吸收,广泛分布于各器官及体液,以肝、胆、肾及肺组织浓度最高。利福平在肝内代谢,30%~60%经胆汁排出至肠道,又在肠内重吸收,形成“肝肠循环”,故能维持较高的血药浓度。RFP是治疗各类型肺结核与肺外结核的主要药物之一,但脑脊液药物浓度较低,脑膜炎时渗出增加可达血浓度的20%。单用时易形成耐药性,需联合用药。

注意事项:①可发生肝损害、胃肠道反应。过敏反应包括流感样综合征(寒战、高热、头痛、全身疼痛等)、皮疹、嗜酸性粒细胞增多、血小板减少、溶血性贫血、急性肾功能衰竭等免疫学反应。②RFP是肝微粒体酶诱导剂,可加速抗凝血药、磺胺类口服降糖药、洋地黄、皮质激素及口服避孕药等的代谢灭活,必要时需调整上述药物的剂量。③肝功能不全者慎用,怀孕3个月以内的孕妇禁用。④蛋白结合率75%~80%,宜空腹服用。

剂量:成人体重<55kg,0.45g/d;成人体重≥55kg,0.6g/d。间歇治疗:0.6g/d。儿童:10~20mg/(kg·d)。

1.1.3 利福喷汀(rifapentine,RFT,L) 又名环戊基哌嗪利福霉素,T_{1/2}32.8h,有效血药浓度可维持4~5d,明显长于利福平(2d),故又称长效利福平。MIC 0.195~0.39mg/L,用于治疗各器官、各类型结核病。

注意事项:①不良反应同RFP,但其肝毒性反应稍低于RFP。②与RFP有交叉耐药性。③有报告利福喷汀有致畸作用,怀孕3个月内者禁用,3个月以上者慎用。④宜空腹顿服,但因其具有高脂溶性特点,高脂肪餐有利于药物吸收。

剂量:成人0.6g/d,每周一次,或0.45g/d,一周2次。

1.1.4 吡嗪酰胺(pyrazinamide,PZA,Z) 对结

核杆菌具有抗菌活性, MIC 12.5 ~ 50mg/L, 对巨噬细胞内和酸性环境的干酪病灶内的持留菌有明显的灭菌活性, 是短程化疗强化期的三大核心药物 (H、R、Z) 之一。口服后 2h 可达血峰值浓度, 并广泛分布于全身组织, 且能顺利通过血脑屏障达到与血药浓度接近的水平, 是治疗结核性脑膜炎的主要药物之一。

注意事项: ①PZA 可有胃肠道及肝毒性等不良反应, 还可引起高尿酸血症、痛风样关节炎, 因 RFP 能抑制肾小管对尿酸的再吸收, RFP 与 PZA 联用时可减轻此反应。②慢性肝病 (包括酗酒者)、高尿酸血症、痛风、糖尿病肾病、肾功能不全者慎用或酌减剂量。

剂量: 成人 1.5g/d 分服。儿童 30 ~ 40mg/(kg/d)。

1.1.5 乙胺丁醇 (ethambutol, EMB, E) 对结核杆菌具有较强的抑菌活性, MIC 2.0 ~ 5.0mg/L, 与 H、R、Z 等联用可增强疗效, 延缓耐药性产生, 是治疗各类型肺结核与肺外结核的重要抑菌药, 有取代链霉素的趋势。

注意事项: ①可引起视神经损害 (视力下降、视野缩小、辨色力下降等)、末梢神经炎、过敏反应、胃肠道反应等不良反应, 偶有肝功能损害。②视神经损害与用药剂量相关。③糖尿病眼病、肾功能不全、老年病人慎用, 或酌情减量, 或间歇用药。④不能进行视力检测的儿童慎用。

剂量: 成人体重 < 55kg, 0.75g/d; 成人体重 ≥ 55kg, 1.0g/d, 间歇治疗: 1.0g/d, 每周 2 ~ 3 次。

1.1.6 链霉素 (streptomycin, SM, S) 对结核杆菌快速生长的胞外菌有较好杀菌活性, MIC 0.4 ~ 1.0mg/L, 多用于结核病治疗的强化期, SM 不易通过血脑屏障, 极易通过胎盘进入胎儿循环。单用易产生耐药性。

注意事项: ①对第八对颅神经及肾脏有一定毒性, 包括耳鸣、听力下降、眩晕、蛋白尿、肾功能减退等。②因可能发生过敏反应, 故用药前需行皮肤试验。③慢性肾功能不全、老年人一般不宜采用,

或根据病情酌减剂量使用。④孕妇禁用, 以避免胎儿发生先天性耳聋。⑤不能进行听力监测的儿童慎用。

剂量: 成人 0.75g/d 肌注。儿童 20 ~ 30mg/(kg/d)。

此外, 为了便于服用与化疗管理, 防止不合理用药及耐药性产生, 国内外已有含数种抗结核药物的固定剂量复合剂产品, 如含 H、R、Z 的卫非特, 含 H、R 的卫非宁或含有上述药物的板式药等。

1.2 二线抗结核药物

包括对氨基柳酸钠、丙硫异烟胺、丁胺卡那霉素、卷曲霉素、利福布汀及氟喹诺酮类等。

1.2.1 对氨基水杨酸钠 (sodium parasalicylate, PAS, P) 对结核杆菌有抑菌活性, MIC 1.0 ~ 10.0mg/L, 早年发现与 H、S 联用可增强抗结核活性, 并能延缓耐药性产生。口服后易吸收, 广泛分布于各器官及体液中, 以肾、肝、肺等组织中浓度较高, 且易达到干酪病灶中。PAS 与 RFP 同服可影响 RFP 的吸收。目前多采用静脉滴注治疗复治、耐药型肺结核及结核性脑膜炎。

注意事项: ①常有胃肠道反应, 还可有肝、肾功能损害及过敏反应, 严重者可发生剥脱性皮炎, 偶可引起甲状腺功能低下。②肝、肾功能减退者慎用。③静脉滴注时需新鲜配制 3.0% ~ 4.0% 溶液 (生理盐水或葡萄糖溶液), 并需避光。

剂量: 成人 8.0 ~ 12.0g/d 静脉滴注。

1.2.2 丙硫异烟胺 (prothionamide, PTH, 1321TH) 是 INH 的衍生物, 国外采用的是乙硫异烟胺 (ethionamide, ETH, 1314TH)。对结核杆菌有抑菌活性, MIC 0.3 ~ 1.2mg/L。与 SM、INH、PAS、PZA 无交叉耐药, 但与 ETH 完全交叉耐药。口服后吸收良好, 可广泛分布于各组织与体液, 易通过血脑屏障, 脑脊液的药物浓度可达到与血清相等的水平, 是治疗结核性脑膜炎的候选药物, 常用于治疗复治、耐药型肺结核。

注意事项: ①不良反应有胃肠道反应、肝功能损害、精神症状、多发性神经炎及色素沉着, 偶有

男性乳房发育、脱发、甲状腺功能低下等内分泌障碍。②有致畸作用，孕妇禁用。③为减轻胃肠道反应，宜餐后分服。④肝病者慎用。⑤肾功能不全者、肌酐清除率 $<30\text{mL/min}$ 或接受血液透析者日剂量应减至 $0.25\sim0.5\text{g}$ 。⑥有报告可使糖尿病控制困难。

剂量：成人 $0.3\sim0.6\text{g/d}$ ，餐后分服。

1.2.3 丁胺卡那霉素（又称阿米卡星，amikacin，AK）对结核杆菌有较强的抗菌活性，MIC $0.5\sim1.0\text{mg/L}$ 。肌注或静脉滴注后可广泛分布于各组织与体液，但不易通过血脑屏障。AK与卡那霉素间完全交叉耐药，而与SM间为单向交叉耐药，即耐SM菌株仍对其敏感。主要用于耐SM的复治及耐药型结核病人。注意事项与不良反应同SM，肾功能不全或老年人剂量酌减或间歇应用。

剂量：成人国内常规用量为 0.4g/d ，肌注或静脉滴注 $7.5\text{mg}/(\text{kg}/\text{d})$ 。国外推荐剂量为 $12\sim15\text{mg}/(\text{kg}/\text{d})$ 。

1.2.4 卷曲霉素（capreomycin，CPM）对结核杆菌具有抑菌活性，MIC $1.25\sim2.5\text{mg/L}$ ，与卡那霉素及AK间有单向交叉耐药，即耐KM、AK者对CPM也不敏感，故在治疗复治及耐药型结核病时需注意选用药物的顺序（即按SM、CPM及AK的顺序）。CPM不易通过血脑屏障，但与SM一样，可通过胎盘进入胎儿循环，致胎儿先天性耳聋。

注意事项：①与SM、AK同。②使用后可引起低血钾、低血钠、低血钙等电解质紊乱及搐搦。③使用前应行皮肤过敏试验。

剂量：成人 0.75g/d ，肌注。

1.2.5 利福布汀（rifabutin，RFB，B）抗结核杆菌的活性高于RFP，MIC 0.16mg/L ，低于RFP（ 0.25mg/L ），巨噬细胞内浓度较高，细胞内外浓度比值为 $9/1\sim15/1$ ，对胞内菌具有更强的杀菌活性。RFP与RFB间为不完全交叉耐药， $10\%\sim30\%$ 耐RFP菌株对RFB仍敏感。此外，RFB对非结核分枝杆菌（Nontuberculous mycobacteria，NTM），尤其是鸟胞内分枝杆菌（MAC）有较强的杀菌活性，常用于耐多药肺结核（即耐H、R以及H、R两种以上者）及

非结核分枝杆菌（NTM）病。美国则主张保留RFB备用于HIV/AIDS并发结核病或NTM感染，因为RFP比RFB有较强的肝药酶诱导作用，并用时RFP可加速抗HIV的蛋白酶抑制剂及非核苷类逆转录酶抑制剂的代谢灭活（但efavirenz可加速RFB的代谢而需增加RFB的剂量）。

注意事项：同RFP。

剂量：成人 300mg/d ，空腹顿服。

1.2.6 氟喹诺酮类（fluoroquinolones，FQs）是广谱抗菌药物，在第三、第四代FQs中已证明左氧氟沙星（levofloxacin，LVFX）、莫西沙星^[2]（moxifloxacin，MOFX）及加替沙星^[3]（gatifloxacin，GAFX）均具有明显的抗结核杆菌活性，MIC分别为 $0.5\sim1.0\text{mg/L}$ 、 $0.25\sim0.5\text{mg/L}$ 及 $0.25\sim0.5\text{mg/L}$ ，而且，上述3种FQs在支气管黏膜、肺组织及肺巨噬细胞内药物浓度均显著高于血清浓度。如MOFX的肺泡巨噬细胞内浓度高于血清浓度10倍以上。肺组织GAFX的浓度与血清浓度比值可达4.09，且FQs与目前已有的其他抗结核药物间无交叉耐药，提示FQs治疗肺结核与耐多药肺结核的潜在优势^[4]。实验还证明，MOFX与GAFX有较强的早期杀菌活性及灭菌活性^[5]，但有研究报告，两者无明显的抗生素后效应（PAE），故不宜间歇应用。2003年美国ATS/CDC/IDSA^[6]共同发表的结核病治疗建议中，LVFX、MOFX及GAFX均被列为结核病治疗的选择药物。在我国尚限于耐多药结核病及确对其他一、二线抗结核药物有过敏或明显不良反应者。

注意事项：①可有头痛、头晕、兴奋、失眠或嗜睡等中枢神经系统反应，还可能有过敏反应、胃肠道反应、骨关节痛等症状，偶见白细胞减少，肝肾功能一过性障碍。②肾功能不全者、老年人慎用或酌减剂量。③因可能影响胎儿及儿童软骨发育，孕妇及儿童不宜服用。④癫痫及精神病人禁用或慎用。

剂量：成人LVFX、MOFX、GAFX 0.4g/d 口服或静点（有作者推荐LVFX $500\sim1000\text{mg/d}$ ）。

此外，还有大环内酯类药物如克拉霉素等，多

被选用于耐多药结核病的联合化疗方案中及 NTM 病的治疗。

2 肺结核化学治疗的原则与化疗方案

2.1 化疗基本原则

根据国际防痨界的建议,结合我国的实际,20 世纪 70 年代我国提出了结核病的早期、联合、规律、全程、适量的治疗原则,至今仍然是适用的。早期治疗无疑有利于病变的吸收、组织的修复,有效地杀灭结核杆菌,及早消除传染性。联合用药的原则则是多年的正、反两方面的临床经验及实验室研究的总结。各种抗结核药物的抗结核机制、作用靶位各异,杀菌、灭菌特性不同,联合用药则可发挥各自的作用,全方位杀灭结核杆菌以提高疗效,最大限度地降低获得性耐药菌株产生的概率。规律用药可以保证有效的血、组织的药物浓度。全程治疗的目的乃是为了彻底治愈疾病、减少复发。适量用药的目的则是在保证疗效的前提下,尽可能减少不良反应的发生。

2.2 化疗方案的确定

需根据病情、既往用药史、痰菌检查结果、病人的年龄、肝肾功能情况及有无伴存病、并发症而决定。痰菌阳性、尤其涂片阳性者是治疗的主要对象,痰菌阴性而病变活动、有明显中毒症状者也应予以治疗。化疗方案应包括 2 个月的强化期及 4~7 个月的巩固期。前者应包含具有杀菌、灭菌活性及防止配伍用药物产生耐药性的 INH、RFP、PZA 以及 EMB (或 SM),H、R、Z 是强化期的核心药物。后者则应包括 INH、RFP 或加用 EMB。可选用全程每日用药或强化期每日用药、巩固期间歇用药(一般每周 3 次)或全程间歇用药。

2.3 推荐的化疗方案

2.3.1 初治菌阳肺结核的化疗方案:①2HRZE(S)/4HR(即 2 月强化期及 4 月巩固期),②2HRZE(S)/4H₃R₃,③2H₃R₃E₃Z₃/4H₃R₃(即每周 3 次)。

2.3.2 复治菌阳肺结核的化疗方案:①2HRZES/6HRE,②2HRZES/6H₃R₃E₃,③2H₃R₃Z₃E₃S₃/6H₃R₃E₃。

2.3.3 初治菌阴肺结核的化疗方案:①2HRZ/4HR,②2HRZ/4H₃R₃,③2H₃R₃Z₃/4H₃R₃。

2.3.4 MDR-TB(即耐 H、R 及耐 H、R 两药以上者)的化疗方案:目前 MDR-TB 化疗方案很多,但内容各不相同,需选定出标准化疗方案。在尚无标准化疗方案共识之前,各地在选择和制定 MDR-TB 化疗方案时应遵循:宜根据病情、既往用药史及药敏结果而制定,组成至少含 3 种未用过的或敏感的药物在内的 4~5 种药物的个体化化疗方案(常需包含二线抗结核药物),强化期 3 个月或以上,总疗程为 21 个月或以上。

2.4 注意事项

2.4.1 原则上应选用全国结核病治疗工作手册所推荐的化疗方案^[7],但因肝病或其他原因不能使用 PZA 者,疗程以 9 个月为宜。空洞性肺结核以及强化治疗后痰结核菌培养仍阳性者宜采用 7 个月巩固期。血行播散性肺结核痰菌虽为阴性,疗程以 12 个月为宜。合并肺外结核、结核性脑膜炎、有伴存症者,应根据病情,疗程宜延长至 12 个月或以上。

2.4.2 熟悉各种抗结核药物可能发生的不良反应,包括过敏反应。治疗过程中,除观察疗效外还应定期检查肝、肾功能,血、尿常规等,并及时处理。

2.4.3 加强化疗管理,保证按规定方案及疗程完成治疗。需耐心宣传、解释、督促,最好采用全程督导短程化疗 DOTS(directly observed treatment, short course)。

2.4.4 强化期及强化期后,尤其 AIDS 并发结核病同时接受抗逆转病毒治疗后^[8],有时会发生结核病暂时恶化(paradoxical worsening),包括病变扩大,肺门、纵隔淋巴结肿大,胸腔、心包腔积液等,应注意与真恶化鉴别。

【参考文献】

- [1] Mitchison DA. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. Int J Tubercle and Lung Dis 2000 4 796~806

(下转第 49 页)

感染需应用去甲万古霉素者,其中2例疗程不足,另1例不符合给药方案(口服去甲万古霉素治疗艰难梭菌肠炎)被剔除;可供不良反应评价者共415例,其中男性234例,女性181例;年龄为14~95岁,平均为(57.5±18.8)岁。全组平均用药(8.5±4.6)d,平均用药量为(10.8±5.7)g。

2.2 不良反应

本组采用去甲万古霉素治疗革兰阳性球菌感染患者415例,其中采用去甲万古霉素单药治疗者194例,去甲万古霉素与其他抗生素联合应用者221例。42例发生药物相关性不良反应(29例合用其他抗生素),药物不良反应总发生率为10.1%(42/415)。

不良反应类型有皮疹(9例)、皮肤瘙痒(3例)、胃肠道症状(6例)、血清ALT轻度增高(6例)、肾功能损害(6例,包括血清BUN和/或肌酐轻度增高5例,一过性蛋白尿1例)、听力下降(5例,其中3例高龄患者)、耳鸣(2例)、头晕、头痛、血象轻度变化和药物热(各1例)。上述症状或化验指标于停药或相应处理后多好转或恢复正常,但1例高龄患者停药后听力仍减退(电测听证实)。另有1例单用去甲万古霉素的男性患者,系MRSA引起的急性化脓性骨髓炎患者,采用去甲万古霉素0.8g静脉滴注,q12h,用药第4天,在静滴去甲万古霉素过程中发生头痛、眩晕、呼吸困难和低血压(70/40mmHg),立即停止滴注,应用异丙嗪和甲基强的松龙后症状很快好转。

3 讨论和结论

3.1 去甲万古霉素为国产糖肽类抗生素,对革兰阳

性菌包括MRSA/MRSCoN和肠球菌有强抗菌活性。从构效关系看,糖肽类抗生素具氨基糖苷类的化学结构,是糖肽类存在潜在耳、肾毒性的基础,早期发现和处理,肾损害一般可逆。

3.2 本组药物相关性不良反应发生率为10.1%(42/415),包括一般过敏反应如皮疹和皮肤瘙痒,停药或加用抗过敏药后好转。本组耳肾不良反应发生率为3.4%(14/415),其中肾损害6例,停药后恢复正常;头晕1例,耳鸣2例,听力下降5例,停药后有1例听力仍减退外,余均恢复。老年患者或肾功能减退者如适应证明确,仍可应用本品,但建议减量应用,必要时应监测血药浓度指导用药,并监测肾功能和听力变化。此外,胃肠道反应、血清ALT轻度增高、药物热、头痛和血象轻度变化,停药后均缓解。1例重症化脓性骨髓炎患者于静滴去甲万古霉素第4天出现头痛、眩晕、呼吸困难和低血压等过敏样反应症状,该患者未合并用药,立即停药并应用异丙嗪及强的松龙后症状缓解,其原因推测为去甲万古霉素相关过敏反应或为本品剂量依赖性H1介导的非免疫性组织胺反应。本品若静滴速度快可引起红人综合征、低血压和不适感,减慢静滴速度后可缓解。因此,使用本品必须注意静滴时间,0.4g加入5%葡萄糖液或生理盐水200~250mL,缓慢静滴1h以上,既可保证药效又能减少不良反应发生率。

综上所述,去甲万古霉素是治疗重症革兰阳性球菌感染的较为安全的糖肽类抗生素。

注:北京地区万迅不良反应观察协作组医院20余家(略)。

(上接第39页)

- [2] Gosling RD, Uiso LO, Sam NE, et al. The bactericidal activity of moxifloxacin in patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 168: 1342
- [3] Alvarez-Freites EJ, Carter JL, Cynamon MH. In vitro and vivo activities of gatifloxacin against mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents and Chemotherapy* 2002, 46: 1022
- [4] Marantra KN. Quinolones and multidrug resistant tuberculosis. *Chemotherapy*, 1999, 45 (suppl. 2): S12
- [5] Huy Coates ARM, Mitchison D. A sterilizing activities of fluoro-

quinolones against rifampintolerant populations of mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents and Chemotherapy* 2003, 47: 653

- [6] ATS/CDC/IDSA Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167: 603~662
- [7] 卫生部疾病控制司, 卫生部医政司. 全国结核病防治工作手册. 1999
- [8] Narita M, Ashkin D, Hollenders ES, et al. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 158: 157~161