

综 述

抗结核药物不同给药途径的研究进展

曾丽娟综述, 张 洁审校

【摘要】 结核病作为全球公认的健康问题, 由于结核分枝杆菌的耐药性、抗结核药物的不良反应、患者用药依从性等原因, 给其治疗带来了重大挑战。新药研发困难, 周期长, 如何使现有抗结核药物发挥最大疗效, 成为如今的研究热点。文章主要介绍抗结核药物种类及分类特点, 并就抗结核药物的几种不同给药途径进行综述。

【关键词】 抗结核药; 给药途径; 临床特点

【中图分类号】 R978.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2018)05-0532-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.05.019

0 引 言

结核病是一种多系统性疾病, 有多种表现和特征, 严重危害人体健康。目前用于抗结核的药物包括以下种类: 一线抗结核药物包括异烟肼、利福平、乙胺丁醇、链霉素、吡嗪酰胺等, 这类药物疗效高、不良反应小、患者较易耐受; 用于对一线药物产生耐药或作为其他抗结核药配伍使用的为二线抗结核药, 如对氨基水杨酸、氨硫脲、卡那霉素、阿米卡星、乙硫异烟胺、卷曲霉素、环丝氨酸等; 另外还有在耐多药结核治疗中起重要作用的药物包括利福喷丁、利福定、司帕沙星、新大环内酯类, 左氧氟沙星、莫西沙星、利奈唑胺等。现感染结核病患者超过世界人口的 1/3, 我国排名第二。据世界卫生组织(WHO)统计, 2014 年超过 960 万人群感染结核病, 150 万例患者死于结核病。耐药结核菌的出现、药物的不良反应等仍然是治疗结核病的重大难题, 且近 30 年无新抗结核药物出现, 如何使用现有的抗结核药物发挥最大的治疗作用, 尽量避免不良反应, 给药途径亦已超出说明书范围。本文就近年来抗结核药物的几种不同给药途径作一综述。

1 抗结核药物种类及临床特点

1.1 一线口服抗结核药 这类药物疗效高, 不良反应小, 患者较易耐受, 包括异烟肼、利福平、利福

喷丁、利福布丁、吡嗪酰胺、乙胺丁醇。异烟肼、利福平对结核杆菌有高度选择性和强大杀灭作用, 是不可替代的一线抗结核药物, 但其易引发肝损伤, 异烟肼在 1969 年已被注上黑框警告^[1]。乙胺丁醇、吡嗪酰胺、链霉素与异烟肼和利福平有协同作用, 在抗结核治疗中是联合用药的重要成分^[2]。

1.2 注射用抗结核药物 卡那霉素、丁胺卡那、卷曲霉素、链霉素。链霉素由于其长期使用易产生耐药性和神经毒性, 现已很少使用^[3]。

1.3 喹诺酮类药物 左氧氟沙星、莫西沙星、加替沙星。WHO 于 1996 年推荐早期氟喹诺酮环丙沙星、氧氟沙星和司帕沙星作为二线抗结核药物, 与其他抗结核药物联合使用治疗耐多药结核病以及对不能耐受一线抗结核药物的患者使用^[4]。经过 20 余年的临床实践检验, 喹诺酮类抗结核疗效得到普遍肯定, 但是随之而来的药物滥用, 结核分枝杆菌已对该类药物出现耐药性。后期上市的某些新氟喹诺酮类抗菌药(如莫西沙星和加替沙星)其抗结核活性显著增强。

1.4 口服二线抑菌药 毒性较大, 疗效较差, 主要用于对一线抗结核药物产生耐药性或用于与其他抗结核药物配伍使用, 包括对氨基水杨酸、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺、环丝氨酸、特列齐酮、对基水杨酸。

1.5 其他抗结核药物 贝塔喹啉、德拉马尼、氯法齐明、利奈唑胺、阿莫西林克拉维酸钾、克拉霉素、亚胺培南/西司他汀、高剂量异烟肼、SQ109、PUN-100480、AZD-5847、硫利达嗪。这类抗结核药物多为新药或者正在进行临床实验的药物, 如贝塔喹啉为 2016 年新

作者单位: 300350 天津, 天津市海河医院药剂科(曾丽娟、张 洁)

通信作者: 张 洁, E-mail: 343326214@qq.com

上市的抗结核药物,对于缩短疗程和组建抗结核新方案具有重要意义^[5]。利奈唑胺、阿莫西林克拉维酸钾、克拉霉素、亚胺培南/西司他汀、异烟肼为老药新用。Lee 等^[6]对 41 例广泛耐药结核病(XDR-TB)患者在背景方案基础上加入利奈唑胺治疗,87%患者的痰菌阴转。亚胺培南/西司他汀,与结核分枝杆菌中青霉素结合蛋白中的 94、82、52、35 kDa 结合,使细胞壁缺失;可用于治疗耐多药结核和非结核分枝杆菌病,有一定疗效^[7]。

2 抗结核药物给药途径

2.1 口服 多数抗结核药物口服吸收率比较高,一般患者口服即可,如异烟肼片、利福平胶囊、乙胺丁醇片、吡嗪酰胺胶囊,利福喷汀胶囊等。口服疗法简单方便,易于被大多数患者接受。抗结核药物多为浓度依赖性药物,故多采用 1 次/d 空腹顿服^[8-9]。但用药依从性较差患者空腹顿服药改为饭后服用或分服,食物影响药物的吸收,必然会导致用药疗效的下降。此外,口服疗法患者胃肠道不良反应发生率更高,尤其是儿童^[10]。

2.2 肌内注射 卡那霉素、丁胺卡那、卷曲霉素、链霉素均能肌内注射。肌内注射操作简单,药物吸收迅速,但由于局部的物理及化学刺激作用或操作不当易致注射部位产生感染、硬结、神经损伤等并发症,对于需要长疗程治疗的结核患者,更是增加了患者的痛苦和经济负担^[11]。

2.3 静脉给药 普通患者口服就能达到满意疗效,对于病情较重者可静注,静滴,待病情稳定时转为口服疗法。庄晓玲和杨尧^[12]研究显示,早期静脉抗结核治疗可有效治疗幼儿先天性结核病,同时减少口服抗结核药的不良反应。朱喜增和翟玉峰^[13]以 80 例老年肺结核患者为研究对象,通过炎症因子水平测定、痰培养结果、病灶吸收情况等评价,利福平静脉注射能增强血液中药物浓度,增强杀菌能力,可有效改善老年肺结核患者机体免疫水平,提高治疗效果。

2.4 雾化吸入 有文献报道雾化吸入抗结核药物能提高抗结核药物浓度,减少全身给药不良反应,取得非常满意的治疗结果^[14]。邱艳^[15]将 100 例重症结核患者分为常规治疗组与观察组 2 组,其中观察组在常规治疗基础上应用 1 次/d 的雾化吸入抗结核药物治疗,结果采用雾化吸入抗结核治疗对重

症结核患者具有明显的治疗效果,能有效减少痰转阴的时间,加快空洞愈合效率,改善临床症状。经过雾化器处理的抗结核药物微粒经呼吸道随气流进入肺内以重力沉积和布朗运动方式弥散沉积在支气管和肺组织内,利于药物直接作用于结核杆菌,提高局部病灶的药物浓度^[15]。药物通过肺部组织的血管吸入,有效提高患者全身抗结核药物浓度,减少全身大剂量给药带来的不良反应。通过雾化治疗可改善患者的气道干燥状况,并促进纤毛的运动,加快喉部痰液的排出速度,改善呼吸道症状。但雾化吸入抗生素的药效,受许多因素及其相互的影响,如不同的雾化器产生的雾粒体积不同,链霉素溶解后黏稠,不易雾化,患者病情严重,病灶区局部肺组织的弹性增大,顺应性显著下降,致肺病灶区参与气体交换的量明显下降,甚至无气体交换,雾化药粒很难到达作用部位。因此是否使用雾化吸入抗结核药物,需根据雾化器的种类、药物理化性质和患者的病情等多方面综合考虑。

2.5 体腔内给药

2.5.1 椎管内给药 大多数抗结核药物不能通过血脑屏障或无法迅速达到治疗浓度,此时根据可通过椎管内给药的方式达到最佳治疗效果。如结核性脑膜炎时,在常规抗结核治疗的基础上,腰椎穿刺成功后,椎管内给药,异烟肼 50~100 mg,地塞米松 2.5~5.0 mg,每周 2~3 次,直至脑脊液结果正常或接近正常并稳定 3 周以上,能显著降低脑脊液蛋白含量和细胞数,临床疗效满意^[17]。椎管内给药效果佳可能有以下原因:①避开血脑屏障,形成局部高浓度杀灭细菌。②清除红细胞、血管活性物质等代谢产物,减少对脑膜的刺激。③有效降低脑脊液蛋白含量,减少渗出,减轻脑水肿。需要引起注意的是,给药时无菌处理,防治并发症以及给药剂量的选择。

2.5.2 胸腔给药方法 贺云祥^[18]治疗 260 例结核性包裹性胸腔积液患者,在综合治疗基础上,经 B 超引导下穿刺抽液,抽液后局部给予异烟肼 0.1 g 和地塞米松 2 mg,疗效显著。陈鲁琦等^[19]研究结果显示,胸腔内注射给药治疗结核性胸膜炎能提高胸水消失率,提高了胸膜组织及胸腔内药物浓度,加速胸膜组织的修复,缩短胸膜变态反应时间。

2.5.3 经支气管镜介入给药 此种给药方法在支气管结核中应用较多。姚友权等^[20]根据支气管

结核患者不同表现,当患者出现了病变区的支气管狭窄或阻塞,或病变区域远端的阻塞性肺炎或肺不张时,在应用全身抗结核治疗的同时,局部灌注异烟肼 0.2 g/次、丁胺卡那霉素 0.2 g/次,1 周 1~2 次,经 7 d 治疗后,患者咳嗽、咳痰、咯血等症状明显缓解。陶红艳等^[21]观察 82 例支气管结核患者治疗,在常规治疗基础上联合支气管镜下介入治疗,经支气管镜注入异烟肼 0.3 g。根据病变严重程度决定支气管镜下介入治疗次数,最少 2 次,最多 10 次,每隔 5~7 d 治疗 1 次。可明显改善疏通支气管结核导致的气道阻塞,有利于病变部位的通气和引流,减少肺不张,提高支气管结核的治愈率,且不良反应发生率降低。

3 结 语

抗结核药物口服剂量大,不良反应发生率高,研究新剂型、开发新的给药方式成为一大热点。如一线抗结核药物利福平,对肝毒性较大,有研究将其制成能够避开肝首过效应的栓剂,经测定 45 min 时利福平栓剂溶出度大于市场销售的胶囊^[22]。Dharmadhikari 等^[23]在治疗多重耐药性结核的临床实验中发现,将卷曲霉素制成干粉吸入制剂,单次 300 mg 吸入剂量血药浓度能迅速达到最小抑菌浓度。由此可见,结核药物的吸入给药方式能作为 MDR-TB 治疗的一种方案。雾化吸入、经体腔内给药均属于超说明书给药,其确切安全性和临床疗效仍需要大量的循证医学证据证明。

[参考文献]

[1] Boelsterli UA, Lee KK. Mechanisms of isoniazid-induced idiosyncratic liver injury: emerging role of mitochondrial stress [J]. *J Gastroen Hepatol*, 2014, 29(4): 678-687.

[2] 杨宝峰. 药理学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 422-423.

[3] 李志忠, 高全金. 链霉素在抗结核中的地位 [J]. *中国误诊学杂志*, 2002, 62(2): 62-63.

[4] 刘明亮, 冯连顺, 柴芸, 等. 氟喹诺酮类抗菌药物抗结核作用研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2010, 19(3): 190-191.

[5] Pontali E, Sotgiu G, Ambrosio L. Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: A systematic and critical analysis of the evidence [J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(2): 394-402.

[6] Lee M, Lee J, Carroll MW. Linezolid for treatment of chronic ex-

tensively drug-resistant tuberculosis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(16): 1508-1518.

[7] 陈雪融. 抗结核药物研究新进展 [J]. *华西药学杂志*, 2016, 31(6): 669-670.

[8] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南 (2009) [J]. *中华结核与呼吸杂志*, 2010, 33(7): 485-497.

[9] California Tuberculosis Controllers Association (CTCA), California Department of Health Services (CDHS). Guidelines for the treatment of active tuberculosis disease [M]. California: CTCA/CDHS, 2003: 198-199.

[10] 陈桂华, 万朝敏. 先天性结核病的研究现状 [J]. *临床儿科杂志*, 2007, 25(2): 151-153.

[11] 喉燕. 臀部肌肉注射并发症及其护理对策 [J]. *解放军护理杂志*, 2007, 24(7): 39-40.

[12] 庄晓玲, 杨尧. 早期静脉抗结核治疗先天性结核病的方法与效果 [J]. *四川医学*, 2015, 36(5): 674-675.

[13] 朱喜增, 翟玉峰. 静脉注射利福平治疗老年肺结核患者的疗效及对机体免疫的影响 [J]. *中国老年性杂志*, 2015, 35(6): 1559-1560.

[14] 刘占京. 116 例短程化疗联合雾化吸入抗结核药治疗喉结核的疗效分析 [J]. *中国医学工程*, 2014, 22(1): 50-51.

[15] 邱艳. 雾化吸入抗结核药物治疗重症肺结核的临床效果 [J]. *中国医药指南*, 2013, 25(2): 77-78.

[16] 王丽媛. 全身化疗联合超声雾化吸入抗痨药治疗开放性肺结核疗效观察 [J]. *临床肺科杂志*, 2010, 15(7): 1026-1027.

[17] 倪艳, 邹永胜, 刘泽明. 椎管内注药辅助治疗结核性脑膜炎的临床观察 [J]. *国外医药抗生素分册*, 2013, 34(1): 34-36.

[18] 贺云祥. 结核性胸腔包裹性积液 260 例临床分析 [J]. *临床荟萃*, 2000, 15(3): 120-121.

[19] 陈鲁琦, 陈鲁豫, 杨海炎. 微导管引流及胸腔内给药治疗结核性胸腔积液的疗效观察 [J]. *中国防痨杂志*, 2003, 25(1): 31-32.

[20] 姚友权, 齐咏, 陈大平. 支气管镜介入治疗在支气管结核治疗中的价值 [J]. *临床医学*, 2010, 30(7): 14-15.

[21] 陶红艳, 万毅新, 魏海东, 等. 支气管镜下介入治疗支气管结核气道阻塞 82 例临床疗效分析 [J]. *中国防痨杂志*, 2012, 34(1): 30-31.

[22] 田燕, 田舸, 蒋妮, 等. 利福平栓剂的制备及体外溶出度测定 [J]. *中国药房*, 2007, 18(1): 49-50.

[23] Dharmadhikari AS, Kabadi M, Gerety B, et al. Phase I, Single-Dose, Dose-Escalating Study of Inhaled Dry Powder Capreomycin: a New Approach to Therapy of Drug-Resistant-Tuberculosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(6): 2613-2619.

(收稿日期: 2017-11-23; 修回日期: 2018-03-22)

(责任编辑: 刘玉巧)