

## 抗全身真菌感染药的活性和治疗用途

J.R.Graybill等 (美国, 得克萨斯大学健康科学中心)

直到1970年两性霉素B (Amphotericin B) 仍是唯一疗效可靠的广谱抗真菌药。氟胞嘧啶进入临床实践则表明两性霉素B与其它药物合用可产生更高的疗效。霉可乃除 (双氯苯咪唑, Miconazole) 在70年代中进入临床试验, 由于脂质溶剂引起相当严重的毒性, 治疗球孢子菌病时易复发。70年代末酮康唑 (Ketoconazole) 研制成功, 该药具有口服易吸收、毒性小的优点; 近年在美、英等许多国家已获批准。本文仅限讨论这些治疗全身真菌感染有价值的药物, 简述其抗菌活性、药物动力学和临床应用进展。

### 一、两性霉素B (AMB)

1、理化性质和作用机理: AMB是多烯大环内酯类药物。难溶于水, 分子环的憎水部分由排列着的7个双键碳原子组成, 亲水部分由多羟基和一个海藻糖侧链组成。AMB对真菌、原虫及哺乳动物真核细胞膜上的固醇类结合力比细菌细胞更强烈, 使真菌细胞膜结构变形, 通透性增加, 胞内如钾等小分子物质可渗出; 高浓度时血红蛋白和酶等大分子也可渗出, 并对细胞膜发生不可逆的损伤。

2、抗菌活性: 临床上治疗有效的全身真菌病有念珠菌病、隐球菌病、组织胞浆菌病、芽生菌病、类球孢子菌病、毛霉菌病、曲霉菌病和孢子丝菌病。对一组患血癌的病人已有念珠菌产生抗药性的报道。

3、药物动力学性质: 口服仅5%全身吸收, 静注(0.3~1 mg/kg) 首先广泛分布在肝、脾、肺、肾、肌肉、皮肤和肾上腺(>0.4 mg/kg), 脑脊液中浓度极低。兔子一次给药(1 mg/kg) 则肺、皮肤、肌肉3天内可将药物清除, 而在肾、肾上腺、肝和脾, 药物(>1 μg/g) 可维持至少11天。在人体治疗剂量产生的血清浓度在2 μg/ml以下, 初始半衰期24小时, 终端半衰期约15天。肾清除率只有人体总清除率的4~5%。狗的肾和胆道一粪便清除率量共占一次给药量的40%以下, 说明约有投药量的60%经代谢失活。肾功损伤的病人并不影响AMB的清除率, 然而异常肾对药物敏感性肾毒可能增加。血液透析亦不会明显改变AMB清除率, 经透析导管给药产生的血药浓度与正常肾功能者相同, 用此法治疗血液透析的住院和门诊病人是方便的。

4、毒性: 常见的发热、寒战、呕吐等短期性反应, 给药结束后可迅速减退, 预先给予苯海拉明、扑热息痛、度冷丁或同时注射氢化可的松琥珀酸钠常可改善。静注给药常引起血栓性脉管炎。用药超过2~3周者常发生缓进性贫血, 停药后可恢复正常。本药易引起远曲肾小管酸中毒, 有时很严重, 应定期监测血钾平衡。合用羧苄青霉素可加重低血钾症, 因为不能重吸收的阴离子型药物可促进尿钾的排泄。多数病人用药4~6周常发生血清肌酐和尿氮轻微升高。临床对照试验表明, 甘露醇输液不能防止AMB引起的肾功能失调。虽然在2~3g的疗程用后, 肌酐清除率值可恢复至正常, 但是肾贮备减少, 这种可逆性与给药总量呈反比关系。尚未见到静注引起中枢神经系统毒性的报道, 但鞘内注射可引起这种毒性。常见的毒性反应有头痛、呕吐, 同时给予氢化考的松琥珀酸钠可改善这些症状。此外, 直接注射可引起出血可逆性蛛网膜炎及不可逆性脊髓病等严重的并发症。

5、临床应用: 一旦确定病人可接受常规剂量AMB可每天给药或每周给药2~3次。每周一次或两次测定红细胞比容及血清肌酐、钾或重碳酸盐可早期识别并发症。随机临床对照试验表明, 对隐球菌脑膜炎有效的最佳治疗方案是两性霉素B 0.3 mg/kg/天与氟胞嘧啶150 mg/kg/天联合给药, 连续6周。对散布性组织胞浆菌病, AMB剂量为38 mg/kg, 治疗后的复发率较之总量低的复发率要低。对于严重的球孢子菌感染首次总剂量用至2~3克。对导尿管所致念珠菌膀胱炎可用含AMB 50 mg/升的5%葡萄糖液200~300 ml, 每天冲洗膀胱三次, 连续4~5天; 另法治疗局部膀胱炎是拔去导尿管, 静脉注射AMB 1~2个剂量, 单服氟胞嘧啶、或口服酮康唑。

表1 两性霉素B给药方案

1. 每次给药必须稀释在200ml以上的葡萄糖注射液或注射用水中（不得用氯化钠注射液）。
2. 经外周静脉注射1mgAMB，滴注时间在1~2小时。
3. 首次滴注1mg之后，若无严重毒性反应，在2~4小时之内再给予10mg。
4. 如果是急性病，应在2~4小时内再给予0.3~0.5mg/kg，每日总量为1mg/kg。
5. 如果非急性病，剂量可从每天10mg增加到全日0.3~1mg/kg。
6. 由于本品清除率很慢，可考虑隔天给药。
7. 每周应测定两次血清肌酐和电解质浓度（由于远曲肾小管酸中毒、需要补钾）。

## 二、氟胞嘧啶（5FC）

5FC 是合成的口服抗真菌药，临床有效地治疗隐球菌病、念珠菌病、着色真菌病和曲霉病。作用机理可能是在微生物体内必需的脱氨酶作用下5FC转化成抗代谢物质5-氟尿嘧啶（5FU），故本品的抗真菌活性与5FU取代敏感菌RNA上的尿嘧啶有关。不幸地是哺乳动物骨髓细胞亦可影响这种转化，这就说明5FC血清浓度 $>100\mu\text{g}/\text{ml}$ 时，可引起白细胞减少症和血小板减少症。5FC主要由肾脏排泄，当与两性霉素B合用时，可增加5FC的蓄积和毒性。

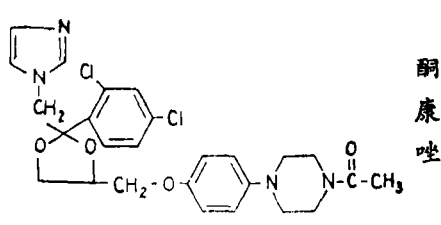
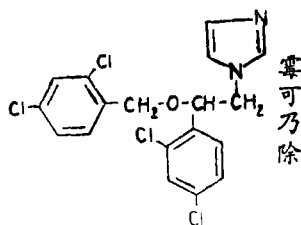
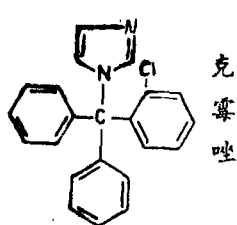
表2 氟胞嘧啶给药方案

- |   |                            |
|---|----------------------------|
| 1. 正常肾功能者，150mg/kg/天，分四次口服。                           | 3. 测定全血计数以识别血小板减少症、白细胞减少症。 |
| 2. 肾功能受损者，给药量应维持血药浓度在50~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。 |                            |

单独应用5FC，真菌易迅速产生抗药性。有报道5FC与AMB合用治疗隐球菌脑膜炎明显优于单用大剂量的AMB。由于念珠菌或曲霉菌引起的散布性真菌感染或心内膜炎，虽无研究报道，但许多研究者仍根据体外和动物试验的资料，将两药合用治疗这些感染。

## 三、咪唑类药物

本类中的克霉唑、益康唑、霉可乃除及酮康唑都含有咪唑环经C-N键联接至其他芳香环上。克霉唑（Clotrimazole）可诱导肝的药物代谢酶，并有相当高的肝、胃肠道毒性，因此目前限于局部。两个新的咪唑类衍生物霉可乃除和酮康唑最近两年受到广泛重视。



### 1、克霉唑（Clotrimazole）

(1) 抗菌活性：在体外对药物敏感的真菌菌株是广谱的，大多数皮肤真菌包括念珠菌属多种、新型隐球菌、粗球孢子菌、荚膜组织胞浆菌、皮炎芽生菌、巴西芽生菌、着色真菌病致病菌 *Pettriellidium boydii*。霉可乃除在血药浓度为 $2\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下即可抑制敏感菌生长，酮康唑的血药浓度尚待明确，但大致差不多。

(2) 作用机理：咪唑类药物具有多种生化作用。通过干扰麦角固醇的合成和参与而破坏真菌细胞膜，还具有抗菌作用。因细菌细胞膜上不含麦角固醇，显然是影响细胞的其它功能。咪唑类似乎可干扰真菌细胞内参与过氧化氢生成和解毒过程中至少三种酶的功能，（NADH氧化酶、过氧化酶和过氧化氢酶）使细胞内过氧化氢增加，最终破坏真菌细胞。咪唑类对微生物细胞具有这样广泛的作用，而哺乳动物细胞却能较好地耐受是令人惊奇的。将念珠菌属多种与哺乳动物成纤维细胞一同培养，当加入的酮康唑量为 $0.01\mu\text{g}/\text{ml}$ 时可抑制真菌生长，只有在 $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 时才损害成纤维细胞。

### 2、霉可乃除（MCZ）

(1) 药物动力学性质：由于霉可乃除与酮康唑药物动力学性质的差别，两药的应用很不同。MCZ和KTZ都没有肝药物代谢酶诱导作用。MCZ最主要的问题是溶解度和吸收性。口服剂量为1000mg可产生峰血浓度仅为 $1.1\mu\text{g}/\text{ml}$ ，勉强达到白色念珠菌的抑菌浓度。本药注射剂以聚乙氧化酯蓖麻油为溶剂。静滴给药522mg产生 $2\sim 9\mu\text{g}/\text{ml}$ 的血药峰浓度，而8小时后迅速下降到 $0.2\mu\text{g}/\text{ml}$ 。静脉给药透入脑脊液中浓度很低。脑室注射至20mg可产生持久的有效抑菌浓度。

(2) 毒性：本品注射剂产生的主要不良反应可能与溶剂有关。静脉炎、瘙痒、恶心、发热、寒战最为常见，4%的病人发生皮疹。据报道本药可加强香豆素抗凝剂的作用。大剂量给药可引起非症状性红细胞串状形成及明显的高血脂症。亦可发生症状性的血钠过少。在美国副作用发生率较高是由于病人用量较大的缘故。作者经验，治疗在4~6周后都可能出现严重的瘙痒、对抗组胺药物，必须中止治疗。快速大剂量静注可引起心律失常和心跳呼吸停止已有报道。然而，本药与两性霉素B相比最显著的优点是无肾脏毒性。

表3 霉可乃除给药方案

1. 每次给药必须稀释在200ml以上的葡萄糖注射液或注射用水中。
2. 每次静脉滴注时间在1小时以上。
3. 每8小时重复给药1次；成人最大量为每8小时1200mg。
4. 鞘内注射应在一密闭的三通活塞管中，用两支注射器。一支用脊椎针头操作，抽5~10ml脑脊液，将MCZ加入并混合（每次20mg）再缓慢滴注入椎管。

(3) 临床应用：最初报道注射本品治疗球孢子菌病是很有前途的，包括那些对AMB治疗无效的病人。有效率达71%，但病人必须住院治疗许多周，并要经受大剂量给药引起的严重毒性，治疗完毕常常复发。临床经验表明，由于瘙痒等严重的不良反应，致使某些病人无法耐受6周以上的治疗时间，因此停止后感染复发是不可避免的。尽管本品可作两性霉素B的有效替代品，但是目前几乎无人认为本品等于或优于两性霉素B。治疗球孢子菌病用量很大，1800~3600mg/天，每8小时增量一次，儿童每次剂量达15mg/kg。另据报道2名肺芽生菌病患者，AMB治疗后复发，用本品有效。一般认为静注本品治疗慢性粘膜皮下念珠菌病疗效较好。又如短疗程治疗鹅口疮和食道炎亦有高效。本品尿中含量很低，故对尿路感染无益。由于对念珠菌肺炎的诊断标准不同，疗效尚无法确定。有人用本品静脉和鞘内联合给药治疗隐球菌脑膜炎，因资料不足应谨慎采用。鞘内注射用量在20mg时刺激性可能比AMB低。此外，本品可能是治疗Petriellidium boydii感染的首选药物，这种罕见的微生物对AMB有很高的抗药性。

### 3、酮康唑 (KTZ)

(1) 药物动力学性质：本品在酸性条件下溶于水、并为亲脂性，进餐时服用可增加吸收度。与 $\text{H}_2$ 拮抗剂甲氧咪胍和抗酸药并用则导致吸收减少。口服后2~4小时可达峰血浆浓度。有人报道给药200mg后，峰浓度为 $3.5\mu\text{g}/\text{ml}$ ，400mg约为 $7\mu\text{g}/\text{ml}$ ，消除半衰期在6.5~9小时之间。不同的研究者所得的血清峰浓度可能有差异。本品口服吸收后分布到脑脊液的量很少。口服1200mg/天这样的大剂量，尿中浓度为 $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 。这样高的剂量治疗真菌性尿道感染尚无肯定疗效。KTZ与MCZ一样是以咪唑环及吡嗪环氧化和降解而代谢的。药物多数以无活性代谢产物从肝胆途径排泄。

(2) 毒性：本药不良反应较少。60多名病例中约有5%发生以SGOT略高于正常范围为特征的肝脏毒性。作者认为每天服用1600mg不致于引起肝脏毒性。但已有少数服用本品诱发的肝毒而造成死亡的病例，因此出现任何症状性肝功紊乱，都应停止给药。非症状的单纯肝酶升高的情况是否需要停药，尚不清楚。可由医生根据利害关系决定。有几例男性病人服药发生女性乳房化的报道。目前认为KTZ可能有影响睾丸酮和氢化可的松等激素合成的多种作用。400mg/天以上的剂量可致血清睾丸酮浓度下降，这种作用与KTZ血液浓度密切相关，剂量越高，睾丸酮量下降越显著（低于 $\text{ng}/1\text{ml}$ ），24小时后这种作用亦减弱。男性病人每天服用400mg以上常出现女性型乳房、性欲减退、精液缺乏和脱发，作者认为这出于两种

作用，一是由于KTZ取代了睾酮在结合蛋白的位置，二是阻抑了睾酮的合成功能。此外KTZ亦可使血清氢化考的松浓度下降，作者观察过317名病人未发现体重下降、虚弱、高血钾症和体位性低血压等症状。本品最常见的不良反应：约20%病人出现恶心、食欲减退；约2%的病人有皮疹及其他的症状如失眠、嗜睡、头痛等。如在晚上服药并少量进食或改为一天两次服药则有助于克服胃肠反应。

(3) 临床应用：球孢子菌病目前已成功对100多例患者进行了治疗，有的已达四年之久。只有1.3%的病人疾病得到缓解，22%以上的人明显改善。然而因缺乏共同的疗效标准很难对这些资料评价。治疗剂量一般开始用200mg/天，如果无效可增加到400mg/天，很少用600mg/天的量，有人认为400mg/天与200mg/天给药疗效一样。作者等认为KTZ治疗这种感染的疗效与剂量直接相关。作者不赞成单用KTZ治疗球孢子菌脑膜炎，而是设计病人容易耐受的联合给药方案，代替以往单独用AMB或MCZ静注或鞘内注射的方案，即口服KTZ800~1200mg/天，同时开始鞘内注射AMB或MCZ，治疗取得稳定的效果。

组织胞浆菌病——本品用量在200mg/天或400mg/天治疗本病是高效的。50%以上的病人得到缓解，其余者亦有较好的疗效。

类球孢子菌病——75例以上类球孢子菌病用KTZ治疗后80%以上缓解或明显改善。其中半数病人最后完全停药，在14例随访者中有3例复发。因此本病疗程应长于1年。

北美芽生菌病——为数不多的肺部和散布性感染的病人对KTZ治疗有效。但剂量在200~400mg/天易复发或无效。目前正进行400~800mg/天剂量范围的对照治疗研究。

念珠菌病——KTZ是治疗慢性粘膜皮下念珠菌感染的首选药物。在一次双盲试验中，服用KTZ的6例患者都得到改善，而安慰剂组6例中只有一例有改善。鹅口疮等粘膜感染奏效快，增厚性皮炎则较慢，尚未发现KTZ治疗局部粘膜感染无效的病例。治疗念珠菌尿路感染不够理想，但并不比MCZ差。据报道用量为200mg/天治疗20例这种病人，65%的病例在2周的治疗中尿培养转为阴性。作者对一组尿路感染病人治疗表明，9名患念珠菌感染的病人中有5名尿培养转阴性。此外KTZ用于预防严重的中性白细胞减少症是很有希望的，这些患者极易受到念珠菌从粘膜下侵入和并发散布性念珠菌病。最近研究报告表明，口服AMB和口服KTZ均可使念珠菌粪便培养产生率从59%分别下降到9%或23%，尤其是对白色念珠菌。最后，KTZ已用于治疗少数患隐球菌、曲霉菌、孢子丝菌以及着色真菌病。在着色真菌病的16名病人中，经治疗已有50%病情改善，其它的疗效尚未总结。

**结束语：**综观上述数药，每种新药疗效总是比最初预计的要差些，毒性也更大些，然而KTZ最终很有希望通过大量的临床应用。目前已有一些新的咪唑类和多烯类药物正在临床前试验阶段，作者相信必将产生更有效而毒性低的抗真菌药物。

(参考文献117篇，略)

[ Drugs 《药物》，25 (1) : 41~62, 1983 (英文) ]

阎政节译 张紫洞校

## · 药物相互作用文摘和评论 ·

### 六、消炎痛与速尿、安体舒通

众所周知消炎痛在人和实验动物中都是速尿的拮抗剂，并具有钠水潴留作用而加重心衰。曾有一例报告患有严重心衰的病人应用消炎痛与利尿剂疗法而产生相互作用。该病人男性63岁，患严重心衰伴有肺水肿和腿部水肿。接受地高辛、速尿、安体舒通、二硝酸异山梨醇酯和别嘌呤醇治疗，病人又发生急性痛风，加用消炎痛(200mg/日)，心衰的临床体征加重。然后用氟联苯丙酸(150mg/日)代替消炎痛。第二天即出现利尿作用(48小时内尿量达10升)，几天内心衰症状缓解。

作者认为，由于非甾体抗炎药与利尿剂在临床广泛使用，且常合用，故这些药物的相互作用显得比通常所理解的更为重要。

[ AJP 《澳大利亚药学杂志》，64 (757) : 274, 1983 (英文) ]

苏开仲译 戴诗文校