

2或3次,即能生效,虽然某些患者需增大剂量至1500 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。若患者对本品敏感性逐渐减弱,则应根据患者症状谨慎地逐渐增加本品剂量,而不是根据奥曲肽对肿瘤激素分泌

的抑制作用调整。

[Drugs《药物》,38(5):558-702,1989
(英文)]

抗真菌治疗中的咪唑和三唑类化合物

鞠佃文 李永福译 周廷森 张钧校

摘要: 真菌感染包括从皮肤、粘膜的体表真菌病到可以致死的严重的机会感染。用于抗真菌感染的化学药物包括很多局部的或全身的咪唑和三唑类化合物可供选择。本文比较对照了这些药物的药理和治疗用途。并重点讨论了这些药物的作用机制,药物动力学、临床研究和不良反应。

表1例举了很多局部的或全身的具有抗真菌治疗效果的咪唑和三唑类(康唑类)。我们的目的是比较和对照在真菌感染中这些康唑类药物药理学和治疗用途。

表1 美国上市的咪唑和三唑类抗真菌药

药 物	给 药 途 径	剂 型
N-取代咪唑类		
克霉唑	局部	霜剂,洗剂,溶液,粉剂,阴道霜剂和片剂,口服锭剂和片剂,口服锭剂
咪康唑	静注,局部	霜剂,洗剂,粉剂,气雾剂,阴道霜剂和栓剂,注射液
益康唑	局部	霜剂
酮康唑	口服,局部	霜剂,口服片剂,混悬剂
肟康唑	局部	霜剂
布康唑	局部	阴道霜剂
噻康唑	局部	阴道油膏剂
氨基三唑类		
奈康唑	局部	阴道霜剂和栓剂
伊康唑	口服	研究中
氟康唑	口服,静注	研究中

一、真菌学

能感染人体的致病真菌是指以丝状霉菌或单细胞酵母形式存在的一类真核生物。二性真菌(即荚膜组织胞浆菌和皮肤芽生菌)在自然界作为霉菌生长,但使宿主感染后变成酵母。真菌感染最好按身体感染部位分类(表2)。机会感染主要发生于免疫受抑制的宿主身上,因而需要更强的治疗方法。非机会真菌(主要病原体可以在免疫功能正常的宿主身上引起疾病。但有些真菌感染,发生于受损害的宿主身上时,如获得性免疫缺乏综合症(AIDS)患者的组织胞浆菌病,这些患者会有独特的临床综合症。抗真菌的敏感性试验尚未标准化,因此在临床实践中体外敏感性或耐受性的测定使应用受到限制。关于分类、发病机理和真菌感染免疫学方面的进一步讨论,读者可参阅Kobayashi和Medoff 1989年的综述。

表2 真菌病的临床分类

感 染 部 位	举 例
体表	最外层的皮肤和毛发 马拉色霉菌病
皮肤	较深表皮和指甲 皮肤真菌病
皮下	真皮和皮下组织 孢子丝菌病
全身性	四肢至内脏器官
机会性	念珠菌病,囊球菌病,曲菌病,毛霉菌病
非机会性	组织胞浆菌病,酵母菌病,球孢子菌病

二、药理和药动学

康唑类的化学结构式和药理性质非常相似，这些药物在低浓度时可抑制真菌活动，抑制合成麦角甾醇的必需的代谢过程（细胞色素P-450酶）。治疗上达到较高浓度时可引起真菌细胞直接的物理化学损害。表3列出了一些全身性药物的药动学比较。局部康唑类药物吸收较差（<15%），全身性药物吸收较好（>70%），酮康唑（KET）和伊康唑（ITRA）可受食物、胃肠道酸性剂

型和其他药物的影响（表4）。一旦吸收后，大多数康唑类经肝脏广泛的氧化代谢，然后以非活性代谢物的形式经胆汁或尿排出。评价KET的消除速度常数表明：用Michaels—Menten动力学方法来确定其剂量相关的消除最合适。研究中的药物氟康唑（FLU）与其他全身性康唑类药物相比具有如下优点：血清蛋白结合低，组织和中枢神经系统穿透性强，原形药物经肾脏消除增加，半衰期较长。

表3 药 动 学 性 质 (1)

特 点	药 物			
	MIC	KET	ITRA	FLU
吸收				
相对生物利用度(2)	NA	75	99.8(40)	(85)
分布				
蛋白结合率	91~93	99	99.8	11
CSF/血清浓度(%)	<10	<10	<10	>60
排泄				
消除半衰期(h)	2.1	8.1(3)	17.0	22.0
最大浓度(μg/ml)	1.90	3.29	0.13	1.4(4)
最长时间(h)	1.0	2.9	4.0	1.0-4.0
AUC(2)(μg·h/ml)	ND	12.9(13.6)	1.9(0.7)	42
尿中活性药物(%)	1	2	<1	64

表注(1)上述参数是给正常志愿者现行推荐剂量计算而得

(2)用餐(禁食)

(3)与剂量有关

(4)口服氟康唑

AUC: 浓度-时间曲线下面积;

CSF: 脑脊液; FLU: 氟康唑; ITRA: 伊康唑;

KET: 酮康唑; MIC: 咪康唑; NA: 不适用; ND: 无数据

进行常规治疗药物监测尚有争论，有限的的数据表明，当KET或ITRA血清浓度低于0.25μg/ml时临床疗效较差。治疗无效的病

人进行药物监测可能是重要的，但缺乏标准以及血清康唑类分析的有限的可得性限制了其常规使用。

表4 康 唑 类 药 物 间 的 相 互 作 用

药 物 联 用	机 理	建 议
KET—抗酸药或H ₂ 受体阻断剂	增加胃肠道pH值的药物能降低KET的溶解和口服吸收	监测KET疗效降低，KET和抗酸药分开使用，间隔时间≥2h

KET或ITRA—环孢菌素A	抑制环孢菌素肝脏代谢或增加生物利用度	监测环孢菌素的浓度和肾功能
KET—乙醇	未确定	警告可能有戒酒硫样反应的病人
KET—甲基强的松龙和强的松龙	抑制内源性甾醇合成,可能扩大皮质甾类的肾抑制作用	建议减少甾体类药物的剂量
KET—利福平十异烟肼或利福平	诱导肝微粒体酶系,降低KET血浓;KET也可以降低利福平的吸收	与利福平分开给药,间隔12h
MIC或KET—两性霉素B	未确定	有限的的数据表明有拮抗作用;尚需进一步研究
MIC或KET—苯妥英	一种或两种药物的代谢受到改变	监测苯妥英和KET血清浓度的升高或降低
MIC—磺酰脲(降血糖药)	增加了降血糖药的药理作用(机理未明)	监测葡萄糖血浓度,需要时调整治疗
MIC或KET—华法令	全身或局部用MIC会抑制华法令的肝脏代谢,KET作用不明	监测血凝血酶原过少反应,需要时调整治疗

三、临床疗效

累及皮肤或粘膜的体表真菌病(皮癣菌病,马拉色氏霉菌病,甲真菌病,念珠菌病)可进行局部或全身治疗。经对康唑类每种药物的充分对照实验发现两种给药途径都有效。大多数作者建议,对局部用药无反应或不能耐受的病人,开始局部用药,再逐渐改为全身用药治疗。甲真菌病通常需要长期的全身治疗。

关于康唑类全身应用治疗皮下或全身真菌病而发表的双盲法对照试验评价尚无资料。相反,体外抗真菌活性,动物感染模型

和公开标示研究被用来确定临床使用的目的。来自这些研究所累积的数据对疗效,需要剂量,治疗持续时间已产生了初步的指导作用(表5)。这些数据提示,在几种真菌感染的治疗中,FLU和ITRA比KET和MIC有更好的治疗效果。经日常观察,对免疫抑制病人和中枢神经系统感染的病人的全身真菌病的临床效果与真菌学反应较差。现有的康唑类药物表明对中枢神经系统感染都无效,但FLU在这方面大有希望。看来,FLU对治疗和预防AIDS中的囊球菌脑膜炎特别有用。

表5 全身真菌感染常见类型的治疗

真 菌 病	全身用康唑类抗真菌药			
	MIC ⁽¹⁾ 600-3600mg iv	KET 400-800mg po	ITRA 100-400mg po	FLU 50-400mg po ⁽²⁾
酵母念珠菌病	ID	选择病例 ⁽³⁾	选择病例 ⁽⁴⁾	选择病例 ⁽⁴⁾
隐球菌病	ID	ID	ID	满意
透明丝状菌曲霉病	ID	不满意	选择病例 ⁽⁵⁾	ID
伪霉样真菌病	满意	ID	ID	ID
二形真菌				
芽生菌病	ID	满意	满意	ID
球孢子菌病	ID	选择病例 ⁽⁶⁾	选择病例 ⁽⁶⁾	ID
类球孢子菌病	ID	满意	满意	满意
组织胞浆菌病	ID	满意	满意	ID
孢子丝菌病	ID	不满意	满意 ⁽⁷⁾	ID

着色芽生菌病	ID	ID	ID	ID
毛霉菌病接合菌	ID	ID	ID	ID

FDA批准的用途,以黑体字标明。

- (1) MIC除了对*Pettriellidium boydii*引起的感染有效外,对其他无抗真菌疗效。
 - (2) 口服和注射剂量仍未确定。
 - (3) KET为慢性毛霉菌念珠菌病的长期抑制的首选药物,其它患者包括局部疗法难治的,患有口或阴道念珠菌病的病人,全身念珠菌感染的病人不能用该药治疗。
 - (4) 总的来说,ITRA与FLU治疗念珠菌感染比KET更有效,他们在治疗全身念珠菌病中的作用还没有确定。
 - (5) 初步材料表明,ITRA在治疗某无生命威胁的曲霉病方面可能是有效的,但有必要进一步研究。
 - (9) 只用于非脑膜炎病。皮肤和软组织病效果最佳,但复发率高。
 - (7) 碘化钾饱和溶液是治疗皮肤和关节感染的首选药物。ITRA 对此种病例有效,如果许可,将是一种可行的替代物。
- ID数据不全。

四、毒 性

康唑类的毒性常常使得临床医师中断治疗。局部用药很少有局部刺激性和过敏反应。阴道内用药后,特别是在治疗第一周内可有轻微的灼烧感,而很少有腹部痉挛。轻度尿频或皮疹。口服给药,与剂量有关的恶心和呕吐是主要毒性反应。腹痛和腹泻较少见。应注意2~5%的病人会有短暂的无症状的血清转氨酶升高。用KET治疗有1/10000的病人可出现进行性肝脏毒性症状,如不停药,可致死。KET还可导致男性乳房增大、与剂量有关的睾酮合成的短暂抑制,皮质醇对促肾上腺皮质激素反应的降低。MIC还具有一些特殊的不良反应,静脉输注后曾报道过静脉炎、恶心、呕吐、瘙痒、皮疹、发热反应、倦睡、红细胞聚集、贫血、血小板增多症、高脂血症、低钠血症。快速输注MIC可导致短暂的心动过速和其他心律失常。尚未获得关于FLU和ITRA的完整资料,但初步非对照试验表明这些药的毒性均低于KET。

五、剂量和用法

康唑类药物的用法有局部用药,口服或注射。对大多数体表和皮肤感染,可以每天局部用药开始治疗,根据临床效果确定局部治疗时间的长短。对于免疫受抑制或先前对局部治疗无效的皮下或全身感染的病人,需要增强治疗。因此,开始KET、ITRA和FLU

时可分别用单剂量KET200~400mg/d(儿童3.3~3.6mg/kg/d),ITRA:100~200mg/d;FLU:50~200mg/d,以后,根据病人症状和真菌反应调整这些药物剂量和治疗时间。注射MIC对大多数全身真菌感染作用甚微。对全身真菌感染,较长的疗程(6个月或更长)可获得最高的治愈率和最低的复发率。因为康唑类药物通常是抑制真菌的,因此,在治疗免疫受损的病人的真菌感染中需要格外小心和密切监视,常规治疗的血清浓度监测目前尚未推荐。

除FLU外,在患者肾衰期间,康唑类全身用药似乎没有必要调整剂量。对严重肝功能障碍的病人可能需要剂量调整,但是这个课题的临床研究是必不可少的。

六、结 语

概括地说,已有很多局部和全身药物可用于真菌感染的治疗。可以指出,除免疫损害患者,或脑膜炎患者,或威胁生命的感染者外,口服性康唑类药物是两性霉素B的一个较好的替代物。已证明,在治疗非机会真菌病中,全身用的康唑类药物最有效。我们建议,随着对复发情况进行仔细的跟踪评价,将使每个治疗过程个体化。

[The Annals of Pharmacotherapy 《药物治疗学纪事》,24(2):148~152,1990(英文)]