

氟康唑的药理及临床应用

武汉市二七医院 叶金朝

氟康唑 (fluconazole) 是一种三唑类抗真菌新药, 1980年由美国Pfizer公司合成研制。代号为UK-49858。

一、药理作用

抗真菌谱及其活性^(1,2) 氟康唑为广谱抗真菌药物。在体外和体内研究证明, 本药对白色念珠菌、烟曲霉菌、新型隐球菌、粗球孢子菌、荚膜组织胞浆菌、皮炎芽生菌、粗巴西芽生菌及毛癣菌等真菌有杀灭作用。体外试验证明, 氟康唑对白色念珠菌、新型隐球菌及烟曲霉菌的最低抑菌浓度 (MIC) 分别为0.063~100、3.12~6.25 和>100 μ g/ml。氟康唑的体内和体外抗真菌活性不平行, 即在体外抑菌浓度需较高, 而在体内抑菌浓度则较低。如在体外检测, 酮康唑比氟康唑抗真菌活性强16倍, 但在体内, 对全身性白色念珠菌病 (使用同一菌株) 的测定中, 氟康唑比酮康唑强24倍。

作用机理^(1,2) 氟康唑的作用机理与咪唑类抗真菌药相似。其作用机理: ①阻止真菌细胞壁麦角固醇的合成: 氟康唑一氮原子与细胞色素P-450的铁原子结合, 从而抑制细胞色素的激活和酶功能。14-2-甲基固醇脱甲基后转变为麦角固醇, 其脱甲基作用依赖于细胞色素P-450的激活。真菌细胞膜中的麦角固醇合成受阻, 可使膜的流动性及其空间排列发生变化, 影响细胞膜的通透性从而抑制真菌生长。与咪康唑和酮康唑相比, 氟康唑对哺乳类细胞色素P-450酶的结合力较弱, 而对真菌P-450的结合力较强。②氟康唑攻击磷脂直接造成真菌膜的损害。③抑制细胞色素C的氧化酶和过氧化

酶, 使细胞内过氧化物生成增加, 导致亚细胞结构变性而发挥作用。

药代动力学⁽¹⁻³⁾ 本品与蛋白结合力弱 (约为11%), 可渗透入脑脊液, 在正常人和脑膜炎患者脑脊液中的浓度一般是血浓度的60~80%, 并维持24小时。口服生物利用度>90%, 无首过代谢作用。半衰期为30小时。志愿者口服后吸收良好, 在血浆中可达到相对高的浓度, 如一次口服1 mg/Kg可达1.4 μ g/ml, 64%以原药从尿中排泄, 肾功能减退者应适当减量。本药体内分布广泛, 故对多系统如胃肠道、泌尿道和中枢神经系统感染有效。

二、临床应用

1. 全身念珠菌病 有报道⁽⁴⁾ 14例全身念珠菌病患者, 服用氟康唑50~100mg/日连续13~102天, 结果12例临床痊愈、2例明显好转。另有报道5例难治性全身念珠菌病患者, 服用氟康唑400mg/日, 连续20天, 4例痊愈或改善。

2. 阴道念珠菌病 在一组对比研究中, 372例阴道念珠菌病患者, 一次口服氟康唑150mg, 与克霉唑阴道内给药3天治疗方案对比。一周后, 氟康唑组临床治愈率为99%, 克霉唑组为97%。第6周时, 分别为93%和84%。Kutzer等⁽⁵⁾ 氟康唑与酮康唑对比治疗阴道念珠菌病的经验: 92例一日一次服用氟康唑150mg, 另91例服用酮康唑200mg, 一日2次, 连用5天。结果发现, 短期疗效 (5~16天): 氟康唑组治愈63例, 改善10例, 有效率为92%; 酮康唑组治愈55例, 改善9例, 有效率为89%。长期疗效 (27~62

天): 两组有效率仍达80%以上。上述结果表明, 氟康唑每日一次用药治疗阴道念珠菌病疗效等于克霉唑阴道内或口服酮康唑常规方案给药。

3. 口咽念珠菌病 氟康唑治疗爱滋病口咽念珠菌病的疗效优于酮康唑。据报道⁽⁶⁾, 18例20次发病服用氟康唑50mg/日, 连续27天; 另19例20次发病服用酮康唑200mg/日, 连续22天。经对比研究表明, 氟康唑治疗者治愈率达100%, 酮康唑组为75%。另有报道12例人类免疫缺陷病毒感染的口咽念珠菌病患者, 服用氟康唑100mg/日, 与克霉唑10mg/次, 5次/日对比, 结果发现氟康唑组临床治愈率为100%, 克霉唑组则为50%; 真菌学治愈率分别为83%和0%。

4. 念珠菌性眼炎 氟康唑能渗透入眼内, 治疗真菌性眼炎有效。Wout等⁽⁴⁾报道1例角膜移植后用皮质类固醇治疗后发生念珠菌眼炎患者, 经氟康唑治疗获临床痊愈。

5. 隐球菌脑膜炎 氟康唑能较好地渗透入脑脊液, 用于治疗隐球菌脑膜炎疗效显著。隐球菌脑膜炎是爱滋病或免疫功能低下病人的常见并发症, 用两性霉素B和氟胞嘧啶治疗有一定疗效, 但病人常不易耐受且易复发。有报道20例爱滋病隐球菌脑膜炎患者, 每日服用50~200mg, 同时接受两性霉素B用或不用氟胞嘧啶治疗, 取得了仅2例复发的较好的疗效。待隐球菌脑膜炎临床治愈后较长期服用氟康唑可减少隐球菌脑膜炎的复发。

6. 球孢子菌脑膜炎 氟康唑治疗球孢子

菌脑膜炎的疗效等于两性霉素B鞘内注射。

2例球孢子菌脑膜炎患者, 每日服用氟康唑50~150mg, 均获得痊愈。

三、毒副作用

动物实验证明, 氟康唑无致癌作用, 对生育能力无影响、亦无致畸形作用。2000多名志愿者服用氟康唑50~100mg/日, 连续1~42天, 对药物耐受良好, 恶心及无症状SGPT升高<5%。4000多例接受氟康唑治疗者, 最少用药7天, 因临床不良反应停药者占1.5%, 实验室异常停药者占1.3%, 常见的副作用有恶心3.7%、呕吐1.7%、腹痛1.7%、腹泻1.5%、头痛1.9%及皮疹1.8%。少见的副作用有SGPT和SGOT一过性升高。与利福平、异烟肼、丙戊酸钠或磺脲类降糖剂联用使血清转氨酶水平升高的发病率增加。Tucker等⁽⁷⁾报道1例女性病人经氟康唑治疗后发生闭经, 但连续用药5个月月经来潮。爱滋病或肿瘤患者用氟康唑罕见Steven—Johnson综合征和严重肝功能损害。

四、药物的相互作用

与华法令合用可使凝血酶原时间延长, 故用香豆素型抗凝药治疗者服用氟康唑时应监视凝血酶原时间。

氟康唑增加苯妥因钠或环孢菌素血浓度, 因此, 氟康唑与这两种药物联用时应监测这些药物的血浓度, 以免发生毒性反应。

五、用法与用量

氟康唑治疗真菌病应根据病情用量和持续时间, 见下表:

氟康唑的用法与用量

疾 病	首日用量	每日用量	至少用药时间
口咽念珠菌病	200mg	100mg	14天
食道念珠菌病	200mg	100mg*	21天
全身念珠菌病	400mg	200mg	28天
急性隐球菌脑膜炎	400mg	200mg*	脑脊液培养转阴后10~12周
预防隐球菌脑膜炎复发	200mg	200mg	

*根据病人对治疗的反应情况, 用量可迟 400mg/日。

剂型：片剂每片100或200mg；静脉注射剂，每瓶200mg或400mg。

参 考 文 献

1. Bailey EM et al. Pharmacotherapy 1990; 10 (2): 146
2. Saag MS et al. Antimicrob Agents Chemotherap 1988; 31 (1): 1
3. Armdt CAS et al. J Infect Dis 1988; 157 (1): 178
4. Van't Wout JW et al. J Antimicrob Chemotherap 1988; 21 (5): 665
5. Kutzer E et al. Euro J Obst Gynecol Roprod Biol 1988; 29 (4): 305
6. Dewit S et al. Lancet 1989; II (8641): 746
7. Tucker G et al. Antimicrob Agents Chemotherap 1988; 32 (3): 369
8. Pfizer Inc. N Engl J Med 1990; 322 (24): 759

水 飞 蓟 宾 的 药 理 作 用

长海医院 陈红综述
第二军医大学 药理学教研室 苏定冯审校

水飞蓟为菊科植物原产于南欧及北非，民间用于治疗肝脏疾病。1968年Wagner等从中提取出一种黄酮类化合物，命名为水飞蓟素(Silymarin)，现已证明水飞蓟素的主要成分为水飞蓟宾(Silybin, Sil)，还有少量水飞蓟宾的同分异构体水飞蓟宁(Silydianin)和水飞蓟亭(Silychristinin)，实验表明，水飞蓟宾具有多种药理作用，现将有关研究进展作一综述。

一、保肝作用

Sil可以对抗多种毒物及药物对肝脏的损害作用。如Sil可以减轻四氯化碳对肝脏的毒性作用。至于保肝作用机理，有研究认为Sil可以掺入微粒体亲疏水双层中，影响酰基的迭合，从而影响膜的结构⁽¹⁾，增强生物膜对许多化合物的抵抗力。离子去垢剂去氧胆酸钠(DOC)能溶解不同类型的细胞膜。有人将分离的肝细胞膜以Sil预处理后再与DOC一起培养，发现膜的溶解程度比对照组明显下降。而且Sil与膜的结合非常牢固，不易洗脱或沉淀，作用持久⁽²⁾。

Sil对鬼笔毒环肽(Phalloidin)引起的肝脏损伤有明显的对抗作用。这种毒物可以使肝糖原及核糖核酸消失，胆汁分泌减少，ATP浓度降低，由于它固定在内质网上，使蛋白质的合成也受到抑制。注射鬼笔毒环肽4-6h后，血清胆固醇降低，肝匀浆游离脂肪酸和溶磷脂酰胆碱增加。在应用Sil后肝脏的上述改变趋于正常。Munter等研究发现Sil可竞争性抑制鬼笔毒环肽的转运系统，从而发挥其对抗鬼笔毒环肽的毒性作用⁽³⁾。

Szilard等检查了49例暴露在甲苯及二甲苯环境中工作并有肝功损害的工人，许多有血小板计数减少，白细胞及淋巴细胞溶解现象。30例子Sil治疗一个月，19例不治，治疗组较不治组肝功明显改善，血小板计数回升。白细胞及淋巴细胞溶解有改善趋势(未达显著水平)⁽⁴⁾。

体内实验还表明Sil腹腔注射后8h即可使肝细胞RNA合成增加60%，还可以促进DNA合成、从而使蛋白质合成增加，促进