

## 氟康唑对表面和全身真菌病的治疗评价

Grant SM等(新西兰, 奥克兰药物情报服务中心)

虞瑞尧摘译 乐光照校 张紫洞审

### 一、概 述

氟康唑(Fluconazole, FCZ, 商品名 Diflucan, 由英国Pfizer药厂生产)是一种双三唑环抗真菌药, 具有新的药代动力学特性(代谢稳定性, 相当高的溶解度), 故有优异治疗活性的抗真菌药。由于临床上只有相当少数真菌病的有限经验, 正如所料在此发展的早期, 对某些严重真菌病的最佳剂量和治疗期限还没有确定。进一步研究去评价较大剂量和确定氟康唑对更多已经确认的抗真菌药的效果是需要的。

对患口咽部或食道念珠菌病的病人FCZ很快使症状缓解, 使50~90%病人根除酵母菌。尽管投用抗真菌药, 慢性免疫抑制病人复发口腔念珠菌感染是常见的。因此, 对艾滋病病人给予足量的初始治疗加上长期预防是必需的。对妇女急性阴道念珠菌病, 单次剂量口服FCZ可与标准外用唑类药物治疗相比美。

初步报告抗深在部位念珠菌病的成功是令人鼓舞的, 而且在无对照的临床的经验中试用FCZ 200~400ng, 每日一次, 对大多数严重病人的感染可以消退, 少数肺曲霉菌感染的病例也曾报告有临床的改善, 但对这种真菌病, FCZ的传统剂量的总体疗效还不甚显著。对球孢子菌病特别是对脑膜炎口服FCZ治疗, 早期经验有临床疗效, 对这一难治疾病的复发仍然是一个问题。

FCZ对隐球菌性脑膜炎是有希望的 治疗, 临床治愈和从脑脊液中根治新型隐球菌, 在FCZ与两性霉素B治疗对照组之间是相似的。作为维持疗法口服FCZ, 每日口服

一次和AMB每周静注一次对照试验显示 类似的低复发率, 然而这些结果还是初步的, 需要进一步研究。

迄今为止的资料表明FCZ耐受良好, 但需要更广泛的临床观察, 特别是需要观察罕见的肝毒性和剥脱性皮肤反应。

FCZ对各种类型的念珠菌病或隐球菌病病人的有前途的临床效果, 建议它可作为一种有效的药物与现行应用的全身性抗真菌疗法并用, 特别用来治疗艾滋病病人的真菌病。

### 二、药效学

体外敏感性试验的结果不能准确地反映FCZ的治疗效果。在特殊的培养基(组织培养琼脂和合成氨基酸真菌性培养基)显示抗酵母菌有相当好的活性, 但其在常规培养基的MICS, FCZ数倍于KCZ。相反FCZ在真菌性动物感染模型上显示出全是更强大的吡咯类药物, 体内试验显示FCZ在动物接种致死量的念珠菌、隐球菌、曲霉菌、芽生菌、球孢子菌和组织胞浆菌后可以改善动物的存活。FCZ 40~120mg/kg/d可减轻动物全身性真菌病, 小剂量(25~10mg/kg/d)可治愈50~100%动物阴道念珠菌病或皮肤真菌病。

吡咯类衍生物的抗真菌活性是抑制真菌细胞色素P450酶对膜类固醇的合成, 而氟康唑的超治疗浓度对哺乳动物酶的影响是最小的, 因此FCZ对类固醇激素产生并无不良作用。

### 三、药动学

FCZ口服后吸收很好,即使有食物或已服制酸剂或H<sub>2</sub>受体拮抗剂亦不受影响,生物利用度超过90%。健康志愿者一次口服FCZ 100mg和400mg后血浆高峰浓度分别可达1.9mg/L和6.7mg/L。连续口服FCZ6~10天比一次口服剂量的血浆高峰浓度高出2.5倍。

FCZ广泛分布,其表观分布容量(0.8L/kg)与总体水份近似。它在脑脊液、唾液、痰和阴道液的浓度与血浆浓度近似。与其它吡咯类抗高结合力真菌药相反,FCZ蛋白结合力只有11%。

基本的消除途径是肾脏排泄,尿中可有80%以上的原型药物。消除半衰期约为30小时,肾功能减退病人则会延长,这需要调整剂量。FCZ可通过血液和腹膜透析清除。

#### 四、治疗应用

FCZ大部分的临床经验是有关念珠菌病或隐球菌病人。FCZ50~100mg每日一次使艾滋病有关的或恶性肿瘤治疗病人伴发口咽部念珠菌病的体征和症状很快消退。88~100病人临床治愈,50~90%病人培养阴性,FCZ50~100mg/d和KCZ200~400mg/d以及克霉唑(CTZ)50mg/d锭剂的比较,在临床症状缓解、真菌学根除率方面这些吡咯类抗真菌药都一样。尽管在急性期治疗是成功的,而艾滋病人复发则常见。是隐蔽的念珠菌再生长还是新感染还不清楚,但对这些病人仍应坚持抗真菌药维持治疗。对慢性萎缩性口腔念珠菌病病人,牙托支撑粘膜外边的损害反应是好的,但腭部损害容易复发。牙托每晚用0.2%洗必泰溶液浸泡可以明显地降低再移生率。对急性阴道念珠菌病,大标本多中心研究用FCZ150mg一次口服治疗后1~2个月进行疗效评价显示感染的体征和症状消退见于≥80%妇女患者,其效果与CTZ或益康唑(ECZ)阴道内用药各3和6天和口服KCZ5天的效果相同。

食道念珠菌病用FCZ50或100mg,每日一次治疗效果良好。用药物来根除食道中的念珠菌相当典型,病人疼痛和吞咽困难很快消失。然而,真菌学治愈并不能改善进行性系统性硬皮病病人的食道症状,因为这些病人的食道运动障碍和抗反流药物诱发增生,但不会侵袭念珠菌病。初步双盲对照试验结果表明,FCZ100~200mg/d与KCZ200~400mg/d产生真菌学根除率是相同的,而且在很大程度上内窥镜检查确证是愈合的。

一般用FCZ50mg每日一次对有症状的尿道感染反应良好,但是尿道念珠菌病是一种不太明确的疾病,需要有对照的临床研究来评价FCZ治疗此病的作用。双盲多中心研究表明FCZ50mg、每日一次与KCZ200mg每日一次对各种皮肤真菌病的疗效近似。FCZ对角化组织包括毛发指甲的真菌病的疗效资料还太少,虽然在皮肤和指甲组织中可测出有药效的药物浓度。

无对照、投放市场前临床试用FCZ50~400mg,每日一次治疗少数深在部位念珠菌病取得满意的临床疗效,真菌学根治的病人各达到85%和76%。而且,FCZ对各种抗真菌药物治疗无效或不能耐受的许多病人获得成功。FCZ100~300mg/d对少数肺念珠菌病或伴血液恶性肿瘤念珠菌血症病人证明有效,但是对中性白细胞减少症病人FCZ有效的材料还不足。FCZ50mg每日一次与口服多烯类抗真菌药在中性白细胞减少症高危病人中预防发生口咽部念珠菌病的效能近似,但是还需要进一步研究判断FCZ对这种侵袭性真菌感染上的预防作用。

特别是与艾滋病有关的隐球菌性脑膜炎用FCZ有效,而AMB和5-氟胞嘧啶(5FC)虽有效,但给药困难且有相当的毒性危险。有成功的个案病例报告和无对照的研究FCZ与AMB治疗活动性隐球菌性脑膜炎的疗效比较,初步分析证明FCZ200~400mg/d治

愈或改善大约占治疗病人的60%，除了一个参加中心外这种治疗效果与AMB有记录的成功率相仿。另外也评价了艾滋病人原先治疗后脑脊液培养为阴性用FCZ（一般为100或200mg/d）的维持治疗，平均随访期为10周到11月之间，在59例病人中有7例临床复发。对每日口服FCZ(200mg)和每周静注一次AMB(1mg/kg)的对照比较正在进行。

传统剂量的FCZ,在日本小规模地用于治疗肺曲霉感染时，疗效不大满意。FCZ50或100mg每日一次单用或增加鞘内注射抗真菌药治疗球孢子菌性脑膜炎获得临床好转，不过这种真菌病仍会复发。

#### 五、副作用

FCZ一般耐受良好。临床每日应用50~400mg剂量，不良反应总发生率约为16%，最常报道的有恶心、头痛、皮疹、腹痛、呕吐、腹泻。只有1.5%病人因副作用而停止治疗，1.3%病人因实验室异常一最常见为肝功异常而停药。偶而，艾滋病人治疗中发生剥脱性皮肤反应，但是FCZ在这一反应中的作用不明。肝脏毒性罕有报告，偶见于有严重潜在疾病接受FCZ和合并其它肝毒性药物的病人。这种反应与FCZ的相关性还不清楚，因为可能是严重的，病人在治疗期间发生肝功能异常或皮肤红疹必需严密监视。

#### 六、用量与用法

每日剂量不管口服或静脉注射都是相同。对口咽部念珠菌病或食道念珠菌病推荐用量为第一天200mg，随后每日100mg，对口咽部念珠菌病至少要用2周。食道念珠菌病要用药3周，症状消退后至少要用2周。对妇女急性阴道念珠菌病推荐一次口服剂量150mg。

治疗严重的念珠菌病或隐球菌性脑膜炎推荐用量第一天400mg，以后200mg，每日一次，如果临床需要可增加到400mg。对深在部位念珠菌病病人最短治疗时间为4周。治疗隐球菌性脑膜炎病人在脑脊液培养阴性之后需要接受有效治疗10~12周，此后每日一次用FCZ200mg防止艾滋病人脑膜炎复发。

少数3岁以上儿童用FCZ3~6mg/kg/d治疗是安全的。

下列用量方案推荐用于肾功能障碍的病人：病人肌酐清除率超过0.8ml/sec (50ml/min)用全量，肌酐清除率在0.35~0.8ml/sec (21~50ml/min)用半量，肌酐清除率在0.18~0.35ml/sec (11~20ml/min)用1/4量。在每次常规血液透析方案后推荐用全量。单次用药治疗不需调整。

【Drugs《药物》，30(6)：877~916，1990(英文)】

## 酮康唑治疗花斑癣：临床试验评述

林海松 吴义杰节译 张钧校

PV是一种皮肤表面真菌感染，它能产生不同程度瘙痒的着色过少及着色过度性脱落斑，常见于躯干上部、头部及颈部。青春期后，特别是年青的成年人，更常患此病。该病复发率高，特别是处于湿热的环境中。其病因可能是正圆瓶形酵母菌，也有人认为

是卵状糠疹癣菌。糠秕马拉色氏霉菌是正圆瓶形酵母菌的菌丝体形式。

酮康唑是一种咪唑衍生物，能改变真菌细胞中膜结合酶的功能。这主要是通过抑制麦角甾醇的合成，从而使它的C-14甲基甾醇前体（羊毛甾醇）及各种饱和脂肪酸积聚