

期治疗16周以上。除HR、MAR、SWI和PVR外对所有的这些变量来说,平均变化的各项检验与基础值的差异是显著的($p \leq 0.05$)。

喹那普利奏效迅速,在口服单剂量1h内血液动力学就产生有益的变化。在给药后4h内可观察到主要变量(如MAP、PCWP、CO和SVR)显示最大改善,这些发现提示喹那普利对血液动力学效应较依那普利所报道的起效更快,依那普利在给药后4~6小时才达到其峰值。

长期治疗后出现的血液动力学变化一般相同于或优于突击治疗后的那些变化,说明喹那普利长期口服治疗后可产生持久而有效的血液动力学改变。给药剂量的差异性提示,喹那普利应当被滴定,以便获得最佳给药剂量。11名患者中的9名每日总剂量维持在10~15mg。

在运动耐力方面亦可见到改善,运动工作负荷显著增加($p \leq 0.05$),在运动最后阶段的工作负荷及运动的持续时间上都有所增加。这些变化带来了充血性心力衰竭症

状(如呼吸急促、疲劳和水肿)的严重程度和发病次数的降低,10名受试者中有6名其NYHA分类得以改变,其余4名仍维持原来水平。

在整个研究中,喹那普利治疗有很好的耐受性。实验中仅有一例患者由于不服从治疗方案而中断治疗。在喹那普利口服单剂量治疗中未见不良反应,而长期治疗中发现有17起不良反应,其中仅有2例认为是严重的,但与喹那普利的治疗无关。

结 论

此项研究结果证明,口服单剂量喹那普利(2.5、5和10mg/d,每日1~3次)可获得有利的血液动力学变量的变化,同时也证明了该药物对充血性心力衰竭治疗的潜在有效性。此外对口服单剂量治疗显效的患者进行长期口服治疗(5~30mg/d,每日1~3次)将会产生持久的良好效果,这些发现与Holt及其同事的报道是一致的。

[J Cardiovasc Pharmacol,《心血管药理学杂志》,15(2):S36~39,1990(英文)]

三种唑类抗真菌药——酮康唑、伊康唑和氟康唑

解放军总医院皮肤科 虞瑞尧

随着医学的发展临床上大量应用广谱抗生素、皮质类固醇激素;恶性肿瘤病人大量应用抗肿瘤药;脏器移植病人、自家免疫性疾病病人大量应用免疫抑制剂以及世界上出现了获得性免疫缺陷综合症—艾滋病使真菌病的发病率显著地增长,由于深部真菌病发病率的剧增,促进了抗深部真菌病药物的研制。1903年用于临床的碘化钾只对孢子丝菌病有效,1957年应用于临床的两性霉素B必须静脉滴注,有许多麻烦的毒副作用,又难于通过血脑屏障,使其应用受到了限制。

1963年应用于临床上的氟胞嘧啶由于抗菌谱窄,只对念珠菌、隐球菌,着色真菌有效,而且极易发生耐药性因之较少应用。为此仍需寻找更新的抗真菌药。理想的抗真菌药应具备以下5个条件:1.广谱抗真菌,既能抗浅部真菌,又能抗深部真菌;2.口服或静滴吸收快,利用率高;3.能分布到各器官和组织中去,有较高的血脑屏障通透性;4.相对低毒或无毒;5.较少发生耐药性,特别不应发生原发性耐药。

唑类(Azoles)抗真菌药的基本结构为

5元唑环通过碳氮键将唑环连接到其他芳香环上。咪唑类(Imidazole)的唑环上有2个氮原子,如克霉唑、酮康唑;而三唑类(Triazoles)在唑环上有3个氮原子;如伊康唑和氟康唑。

一、酮康唑Ketoconazole, KCZ商品名Nizoral。生产厂家比利时 Janssen 药厂。

药效学:酮康唑具有广谱抗菌活性;皮肤真菌(小孢子菌、毛发癣菌、表皮癣菌)酵母菌(念珠菌、新型隐球菌),双相菌(粗球孢子菌、荚膜组织胞浆菌、巴西副球孢子菌)和各种真菌。

药动学:酮康唑口服后胃肠道吸收良好。一次口服200mg后血清高峰浓度可达3~4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。甲氧咪胍,其它制酸剂影响酮康唑吸收。一次口服后可在尿、唾液、皮脂和肝脏中测出酮康唑,其半衰期为8小时。酮康唑不易透过血脑屏障故脑脊液中含量甚微。在血浆中99%与蛋白,主要与白蛋白相结合。大约总量的2~4%无改变地原形从尿中排出,因之肾功能障碍时其排出不受影响,剂量不需要调整。

临床应用:酮康唑口服一片200mg,每日一次,对皮肤真菌病和念珠菌病治愈率和显效率各为67%和21%;对甲癣和甲沟炎为81%;对花斑癣治愈率和显效率为92%和50%;对口腔念珠菌病为77%和7%;对阴道念珠菌病为80~90%,1~4周后培养转为阴性;对慢性粘膜皮肤念珠菌病(CMCC)为25%和52%。对深部真菌病的疗效:系统性念珠菌病治愈率和显效率各为79%和16%组织胞浆菌病为52%和32%;着色真菌病为24%和29%。

毒副作用:胃肠反应为50%,皮肤瘙痒为2%。当大剂量时少数男性病人有乳房女性化,大约10%的病人发生肝酶值升高。朱氏等报告一例慢性肾炎肾病型患者服用酮康唑发生大疱性表皮松解萎缩坏死型药疹,肝

功能迅速恶化,出现黄疸,进行性加重,最后昏迷死亡。作者报告一例甲癣女病人服酮康唑49天,9.8g发生药物中毒性肝炎。

用量用法:对成人念珠菌性阴道炎200mg.qd,5天;对皮肤真菌病服200mg,4~8周。花斑癣改进服法一次服400mg,间隔15天再给一次400mg,可获完全治愈。对深部真菌病需服药6个月,对CMCC和甲癣需服药6~12月。

儿童用药:15kg以下20mg tid,10~30kg,100mg qd,30kg以上,200mg qd。

二、伊康唑(Itraconazole, ICZ)商品名sporanox。生产厂家比利时 Janssen 药厂

药效学:伊康唑的抗菌谱与酮康唑相仿。具有抗所有致病性真菌的活性,特别是曲霉菌、白色念珠菌、新型隐球菌、粗球孢子菌、荚膜胞浆菌、副球孢子菌及孢子丝菌等,它的药物体外与体内活性相一致。

药动性:口服伊康唑100mg,1~2小时后血浆高峰浓度为0.1~0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$,连服14天可达稳定状态,峰值可递增达10 $\mu\text{g}/\text{ml}$,餐间服用吸收最佳。口服吸收后广泛分布于全身,在某些组织浓度可比血浆浓度高出10倍,停药4周后在角质层中仍可测出伊康唑,说明伊康唑对角朊细胞有高度亲和力,半衰期为17小时,连服2~4周后半衰期可长达30小时。伊康唑不易透过血脑屏障,脑脊液含量甚微,在血浆中伊康唑99.8%与蛋白结合,只有0.2%呈游离状态。伊康唑主要在肝脏代谢。因之血液或腹膜透析对伊康唑的清除是微不足道的。

临床应用:伊康唑100mg,每日一次,对皮肤真菌病(体癣、股癣、足癣、手癣)可获 $\geq 80\%$ 的临床及真菌学疗效;每日一次,每次50mg疗效较差;每日一次,每次200mg,可以缩短疗程。伊康唑每日一次,每次100mg,要服药3~7周,对头癣效果较好。治疗花斑癣总量可达71000mg,治愈率

大于90%。急性念珠菌性阴道炎最低总量一日400mg(二次分服)临床及真菌学治愈78%，每在月经后第一天口服200mg，可以预防复发。

深部真菌病，伊康唑每日一次，每次200mg，治疗系统性念珠菌病，着色真菌病，副球孢子病，曲霉菌病和隐球菌病非常有效。伊康唑每日二次，每次200mg比酮康唑每日二次，每次200mg预防免疫抑制病人发生曲霉菌感染更有效。

毒副作用：伊康唑的毒副作用很小，其副作用的发生与用药剂量，持续时间有关，持续用药≥一个月副作用的发生率为17.7%因副作用而中途停药为4.7%。治疗剂量的伊康唑不影响脑下垂体—肾上腺—睾丸酮轴水平，少数病人可发生低钾而小腿水肿。

用法与用量：伊康唑为口服片剂，每片100mg。对浅部真菌病：每日一次，每次100mg，餐间服用，体癣服药15天，手足癣30天，头癣4~8周，甲癣3~6月，花斑癣，阴道念珠菌病，真菌性角膜炎每日200mg，连服5天。

对系统性真菌病开始每日200g，以后增至每日400mg(分1~2次服)。儿童用量3~5mg/kg/d，孕妇禁用。

三、氟康唑：Fluconazole, FCZ) 商品名Diflucan)，生产厂家英国Pfizer药厂。

药理学：氟康唑的体外试验不能准确地反应其疗效，体外试验伊康唑的MICS经常数倍于酮康唑，例如体外试验酮康唑比氟康唑抗念珠菌活性强16倍。但在体内试验氟康唑的疗效又数倍于酮康唑。如体内试验对全身性白色念珠菌病(使用同一菌株)氟康唑比酮康唑强24倍。在致死量的念珠菌、隐球菌、曲霉菌、芽生菌、球孢子菌和组织胞浆菌的动物模型感染试验中氟康唑可提高其存活的治疗效。

药动学：氟康唑口服或静滴吸收快；口

服或静滴不受制酸剂或H₂组胺拮抗剂的影响，生物利用度高达90%，一次口服100mg，血高峰浓度达1.9mg/l，口服200mg可达6.7g/l，连续服用6~10天可比一次服用高出2.5倍。吸收后广泛分布，分布容量为0.8l/kg，与总体水份相近似，它在唾液、痰、阴道液的浓度与血浓度相似，它可以通过血脑屏障，脑脊液中的浓度与血清浓度之比大于60%，这是唑类抗真菌药中唯一具有的特性。半衰期长达30小时，氟康唑在血清中只有11%与蛋白相结合，而89%处于游离状态，这也是唑类药中唯一具备的特性。79.5%无改变地从尿中原型排出。血液、腹膜透析可以清除氟康唑。

临床应用：浅部真菌病：氟康唑50~100mg，每日一次治疗口咽部念珠菌病80~100%临床治愈，50~90%培培阴性。急性阴道念珠菌病氟康唑150mg一次，1~2个月后评价疗效，症状体征消退≥80%，其疗效与克霉唑、益康唑阴道内用药3~6天，口服酮康唑200mg，5天相同。食道念珠菌病氟康唑50或100mg，每日一次疗效良好。尿道念珠菌病氟康唑50mg每日一次，疗效良好。

深部真菌病：深在部位念珠菌病氟康唑用药50~400mg，每日一次，临床治愈达85%，真菌阴转达75%。肺念珠菌病，血液恶性肿瘤伴发念珠菌血症氟康唑每日100~300mg有良效。艾滋病人伴发念珠菌性脑膜炎用氟康唑每日200~400mg，其疗效与用两性霉素B(AMB)相仿，治愈或显著好转达60%。氟康唑治疗隐球菌性脑膜炎，球孢子菌性脑膜炎效果良好，但要追加抗真菌药鞘内注射。

毒副作用：病人对氟康唑耐受良好，静脉滴注不发生脉管炎。每日50~400mg总的副作用发生率为16%，有恶心、呕吐、头痛、皮疹、腹痛、腹泻，因副作用中断治疗的为1.5%。发生肝功能异常为1.3%。艾滋病人用氟康唑可发生剥脱性皮肤反应。少数病人

可以发生肝脏毒性。

用量与用法：口服片剂有 50mg 和150mg，静滴剂200mg/100ml。

口咽部念珠菌病第一次200mg，随后改每日100mg，连服2周，食道念珠菌病连服3周。

急性念珠菌性阴道炎一次口服150mg。

严重念珠菌病、隐球菌性脑膜炎第一天400mg，以后每日一次，200mg，至少连续服药4周，CSF阴转后仍要坚持治疗10~12

周，以防复发。

儿童用药氟康唑 3~6 mg/kg/d。

肾功能障碍病人用药方案如下：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0.18~0.33ml/sec (11~20ml/min) 用1/4量。

四、三种唑类抗真菌药的比较

将学者们发表的唑类抗真菌药从各个角度的比较归纳起来列于表：

表1 三种唑类抗真菌药的特性

药 物	分 子 量	水 溶 性	蛋白 结合 (%)	Auc μgh/ml	生物 利用 度	活性药 尿排出 (%)	半衰期 (h)	Cmax (μg/ml)	Tmax (h)	CSF/ 血清 (%)	用法			清 毒 性				
											口服	静滴	外用	肾	肝	内分泌	胃肠道	
KCZ	531	差	99	12.9(13.6)	75	2	3.1	3.20	2.62	<10	✓		✓	肝	0	++	++	+++
ICZ	706	差	99.8	1.9 (0.7)	99.8	<1	17	0.132	4.0	<10	✓		✓	肝	0	+	+/-	+/-
FCZ	305	好	11	42	85	64	22	1.4	1.4	>60	✓	✓		肾	0	++	0	+/-

Auc: 血浆浓度时间曲线; Cmax: 血浆最大浓度; Tmax: 最大浓度时间。

从三种唑类抗真菌药的特性比较表中可以看出氟康唑的分子量最小，水溶性最好，蛋白结合率低，活性药从尿中排出高达64%，半衰期最长为22小时，特别是氟康唑能通过血脑屏障，脑脊液浓度与血清浓度之比大于60%，既能口服，又能静滴，它对内分泌没

有不良影响，因之氟康唑是治疗各种深部真菌病比较理想的全身用药。但对其真正的药物疗效，毒副作用的情况还需要作进一步的观察和了解，至于是否发生耐药性，更需要长期观察。

(参考文献16篇略)

(上接第46页) 赛庚定片每日2次，每次2mg，连服2d，未见好转，改用他塞米松针剂，每日1次，每次5mg肌注，连用3d，皮疹全部消失。

讨论：根据上述情况及皮肤科检查，确认为是服用头孢氨苄所引起的。本品不良反应发生率不高，过敏反应仅占约1%，如皮疹（荨麻疹或斑丘疹）、全身瘙痒、药热等。在临床应用中仍须注意。

例3 Vc银翘片致皮疹1例

Vc银翘片为中西药复方制剂，主要成份为金银花、连翘、芦根、桔梗、维生素C、扑热息痛。

主治：流感发烧，头痛咳嗽，四肢倦怠咽喉炎肿。

Vc银翘片副作用未见报道过，在我院临

床应用中发现皮疹一例：

王某，男，21岁，工人。因感冒发烧，自己在家中口服Vc银翘片，每日3次，每次3片，24小时后，全身红点块，伴痒，口干，头晕，食欲有减于次日来我院皮肤科就诊，自述口服Vc银翘片引起。体查：体温36.8℃，脉搏90次/min，呼吸22次/min，血压14.7/10.7kPa(110/80mmHg)；肝脾未触及，确诊为药物过敏性皮炎，并进行对症治疗。给予扑尔敏口服，每日2次，每次4mg；地塞米松10mg加入10%葡萄糖注射液500ml中静滴，每分钟60滴左右，12小时后，皮疹消失，患者感觉正常。

讨论：Vc银翘片导致皮疹实属罕见，但由于内含扑热息痛成分，可能成为一种诱因，因为此药引起过敏和皮疹虽属罕见，不过有发生荨麻疹的病例报道，应注意。