

文章编号: 1672-3384 (2004) -02-0051-06

氟康唑

真菌引起的感染可分为浅表真菌感染和深部真菌感染。浅表真菌感染是一种常见的多发病,其致病菌是各类癣菌,传染性强,主要侵犯人的皮肤、毛发、指(趾)甲等。浅表真菌感染约占真菌病患者总数的90%。深部真菌感染较常见的致病菌为白色念珠菌和新隐球菌,主要侵犯人的内脏器官和深部组织,其发病率虽低但危害性极大,常可危及生命。近几十年来由于抗生素和其他药物的大量使用以及人体生存内外环境条件的不断恶化,使得人体的免疫机能下降,真菌感染的发病率,尤其是全身真菌感染发病率不断增高,故抗真菌药物的开发日益受到人们的重视。

氟康唑(Fluconazole)化学名为2-(2,4-二氟苯基)-1,3-双(1,2,4-三唑-1-基)-2-丙醇,别名三维康。最初由美国辉瑞公司研制,1990年以商品名“大扶康”首次在美国上市,并很快成为当年畅销新药之一。至今该药已在30多个国家上市,在世界前200个畅销药中列第42位。2000年该药在我国医院的用药金额占整个抗感染用药金额的2.0%,在抗真菌药中排第一位。

1 临床药理学

1.1 作用机制

氟康唑为新型三唑类广谱抗真菌药,抗菌谱与酮康唑相似,但抗菌活性比酮康唑强。对真菌羊毛甾醇14 α -脱甲基酶(P450_{14DM})的抑制作用有高度选择性,即通过抑制麦角甾醇合成酶,使麦角甾醇合成受阻而破坏真菌细胞壁的完整性,抑制其生长繁殖。对白色念珠菌、大小孢子菌、新型隐球菌、表皮癣菌及荚膜组织胞浆菌等均有强力抗菌活性。口服及静脉给药对多种真菌感染动物模型有效。

1.2 健康成人体内药代动力学特征

氟康唑静脉给药或口服给药在健康成人体内相似的药代动力学特征。健康受试者口服本品的生物利

用度是静脉给药的90%。口服该药1~2h后达血药峰浓度,平均 $T_{1/2}$ 为30h(20~50h)。代谢较快的健康受试者单剂量口服本品400mg,其平均血药最高限度(C_{max})为6.72 μ g/mL(4.12~8.08 μ g/mL),而且单剂量口服本品50~400mg,其生物利用度(AUC)值不随血药浓度的增大成比例增加。10名哺乳期妇女单剂量口服该药150mg后,平均血药浓度为2.61 μ g/mL(1.57~3.65 μ g/mL)。每日口服氟康唑50~400mg, qd, 10d后可达稳态血药浓度。如第一天给予2倍常规剂量,第二天血药浓度可接近稳态水平。表观分布容积接近体液总量,血浆蛋白结合率较低(11%~12%)。无论单剂量或是多剂量口服本品,14d后药物可进入机体大部分组织和体液,见表1。正常受试者唾液中的氟康唑浓度等于或稍高于血浆中药物浓度,此特征不受服药剂量、给药途径及疗程长短的影响。真菌感染脑膜炎患者脑脊液中的药物浓度约为血浆中药物浓度的80%。

健康志愿者体内研究表明,氟康唑主要通过肾脏清除,约80%的药物以原形经尿液排出,约11%的药物以代谢物形式经尿液排出。因此氟康唑的药代动力学受肾功能的影响较大,其清除半衰期与肌酐清除率之间呈负相关。对于肾功能受损的患者需要酌减该药的用量。3h的血液透析可使氟康唑的血浓度约降低50%。

表1 健康志愿者体内组织(体液)/血浆中药物分布比率

组织或体液	氟康唑在组织(体液)/血浆中药物浓度比
脑脊液	0.5~0.9
唾液	1
痰液	1
肺泡液	1
尿液	10
正常皮肤	10
指甲	1
肺泡膜	2
阴道组织	1
阴道分泌物	0.4~0.7

1.3 儿童体内药代动力学特征

儿童体内药代动力学特征参数见表2。新生儿出生后36h内,平均清除率(%cv)为0.180(35%,n=7)mL/(min·kg),6d后增至0.218(31%,n=9)mL/(min·kg),12d后增至0.333(56%,n=4)mL/(min·kg),相应地,半衰期从73.6h分别缩减到53.2h(6d后)和46.6h(12d后)。

表2 儿童体内药代动力学特征参数

受试者 年龄	剂量 mg/kg	清除率 mL/(min·kg)	半衰期 h	血药峰浓度 μg/mL	Vdss L/kg
9个月~13岁	单剂量口服 2mg/kg	0.40 (38%) n=14	25.0	2.9 (22%) n=16	-
9个月~13岁	单剂量口服 8mg/kg	0.51 (60%) n=15	19.5	9.8 (20%) n=15	-
5~15岁	多剂量静注 2mg/kg	0.49 (40%) n=4	17.4	5.5 (25%) n=5	0.722 (36%) n=4
5~15岁	多剂量静注 4mg/kg	0.59 (64%) n=5	15.2	11.4 (44%) n=6	0.729 (33%) n=5
5~15岁	多剂量静注 8mg/kg	0.66 (31%) n=7	17.6	14.1 (22%) n=8	1.069 (37%) n=7

1.4 外科重症监护病房(ICU)病人口服氟康唑的体内药代动力学特点

美国学者对经肠道接受氟康唑给药的ICU病人的药代动力学特点进行了研究。结果表明,外科ICU住院病人的氟康唑清除率与以往的报告数据一致,而氟康唑的分布容积比健康人群大,半衰期延长。

共有110例需插管且在外科ICU病房住院3d以上的患者参加试验,这些患者至少接受过1次氟康唑血药浓度随时间变化的监测。首次服用负荷剂量800mg氟康唑混悬液,以30mL水冲服,其后每天服用200mg或400mg维持剂量(视肾功能状况而定)。随后收集不同时间内血液标本,使用NONMEM软件一室药代动力学模型进行药代动力学分析。结果显示,外科ICU病人口服氟康唑的清除率由肌酐清除率决定,分布容积与患者体重和年龄有关。肌酐清除率>80mL/min、30~80mL/min和<30mL/min的

患者,其氟康唑清除率分别为14.39mL/min(21%)、10.53mL/min(28%)和5.47mL/min(30%)。所有病人的平均分布容积为1.27L/kg(28%),且容积随着年龄增长而减少。

2 抗菌谱

氟康唑具有体外抗隐球菌和假丝酵母菌的活性。氟康唑对于正常和免疫受损的动物模型中由隐球菌导致的系统和颅内真菌感染,以及由白色假丝酵母菌导致的系统感染,均具有抑制作用。

大多数真菌对氟康唑的敏感性体内比体外高。对于用实验室标准真菌株感染的动物模型,氟康唑口服或静脉内给药均具有作用。氟康唑对黄曲霉菌和烟曲霉菌(*Aspergillus flavus*和*Aspergillus fumigatus*)感染的小鼠也有效。而且氟康唑对于地方性的霉菌病也有效(比如由子囊酵母菌引起的小鼠肺部感染,由球孢子菌引起的小鼠颅内感染,以及由荚膜组织胞浆菌引起的正常和免疫抑制小鼠的肺部感染等)。

口服氟康唑对于动物阴道的真菌感染具有潜在活性。据有关假丝酵母菌属(除白色假丝酵母菌外)重复感染的病例报道,通常假丝酵母菌属,如克柔假丝酵母菌(*Candida krusei*)对氟康唑不敏感。

同时服用氟康唑和两性霉素B对于正常或免疫受抑制的小鼠有以下结果:对系统性白色假丝酵母菌感染有很小的抗真菌作用,对于隐球菌引起的颅内感染二者没有相互作用,对于由烟曲霉菌引起的系统性感染两药有拮抗作用。

3 适应证

3.1 阴道念珠菌感染(由假丝酵母菌引起的阴道酵母菌感染)。

3.2 口咽、食道部念珠菌感染

在公开进行的小数量病人的非对照试验研究中发现,氟康唑对于假丝酵母菌引起的尿道感染、腹膜炎以及系统性的假丝酵母菌感染,包括念珠菌血症、散布性的念珠菌病以及肺炎等也有效。

3.3 隐球菌脑膜炎

当伴有隐球菌脑膜炎的AIDS病人服用氟康唑

时,请参见临床研究部分。

3.4 用于预防

氟康唑也可用于降低接受细胞毒素化疗或放疗的骨髓移植病人中念珠菌病的发生几率。

3.5 小儿用药

在随机对照试验中已证明,氟康唑对于儿童(6个月到13岁)口咽部的念珠菌感染是有效的。

氟康唑对于儿童隐球菌脑膜炎、假丝酵母菌食道炎及系统性假丝酵母菌感染是有效的,这个结果在成人此类病治疗的有效性以及几组儿童临床非比较试验中得到了证实。此外,在儿童(见临床药理部分)中进行的药代动力学试验已经建立了儿童和成人之间的剂量比例关系(见用法部分)。

在一项儿童严重系统性真菌感染(大多数为念珠菌血症)的非比较试验中,氟康唑的有效性与报道的对成人治疗的有效性近似。在17名确定感染念珠菌的病人中,14名中的11名(79%)有基础症状者(其中3名无症状)得到了临床治愈;在15名受试者中有13名(87%)在治疗后期均获得了真菌学上的治愈,但是有两名患儿在停止治疗后,分别第10d和18d复发。

在一项氟康唑用于治疗危及生命的严重霉菌病的慈善救治中,氟康唑对5名隐球菌脑膜炎患儿中的4名的治疗是成功的。没有关于氟康唑用于儿童隐球菌脑膜炎一线治疗用药的消息。

4 禁忌证

对氟康唑或其辅料过度敏感的病人禁止使用氟康唑。对其他吡唑类药物超敏感的病人服用氟康唑应十分谨慎。根据多剂量给药方案相互作用的研究结果(见警告部分),当给药方案为400mg或更高剂量时,应避免与特非那定同时给药。目前没有关于氟康唑和其他吡唑类抗真菌药具有交叉超敏性的报道。

5 注意事项

5.1 肝损伤

氟康唑有罕见的严重的肝毒性,在患有严重的、潜在性疾病的病人中有致死病例。在与氟康唑有关

的肝毒性例子中,发现肝毒性与每日给药总剂量、治疗持续时间、病人的性别或年龄没有明显的关系。在非持续性治疗中,氟康唑的肝毒性一般是可逆的。病人在接受氟康唑治疗期间如果发现肝功能异常,应该进行监测,以及时发现是否有更为严重的肝损伤发生。如果临床症状与体征表明肝病的发生与服用氟康唑有关,即应停止氟康唑的使用。

5.2 过敏反应

有个别过敏反应病例的报道。

5.3 皮肤病学

在使用氟康唑的过程中,极少数病人会出现剥脱性皮炎等皮肤异常反应。在患有严重潜在性疾病的病人中(主要是AIDS和恶性肿瘤),不会有致命的结果。如果接受氟康唑治疗的病人出现皮疹,则应严密监测,如果皮肤损伤加剧则应停止用药。

6 警告

6.1 一般

应权衡单剂量口服氟康唑片剂用于治疗阴道内酵母菌感染的方便性和有效性,因为美国临床对照试验结果表明,氟康唑的不良反应发生率(26%)比其他药物发生率(16%)要高(见不良反应和临床研究部分)。

6.2 药物相互作用

氟康唑与以下药物具有临床或潜在的相互作用。

6.2.1 口服降血糖药 同时口服氟康唑和降血糖药,会严重加剧低血糖症。已有因同时服用氟康唑和格列本脲导致低血糖症而引发的致死病例报道。氟康唑可降低甲苯磺丁脲、格列本脲以及格列吡嗪的代谢,升高这些药的血药浓度。当同时服用氟康唑与磺脲类口服降血糖药物时,应严密监测血糖浓度并且根据需要调整磺脲类药物的剂量。

6.2.2 香豆素类抗凝剂 当患者同时服用氟康唑和香豆素类抗凝剂时,凝血时间延长。故对同时服用氟康唑和香豆素类抗凝血剂的病人应监测其凝血时间。

6.2.3 苯妥英 氟康唑可增加苯妥英的血药浓度。建议对同时服用氟康唑和苯妥英的病人进行苯妥英

的血药浓度监测。

6.2.4 环孢素 氟康唑可显著增加环孢素水平。建议对同时接受氟康唑和环孢素治疗的病人的环孢素血药浓度和血清肌酐水平进行严密监测。

6.2.5 利福平 利福平可加快氟康唑的代谢。当氟康唑与利福平同时服用时,应根据临床情况适当增加氟康唑的剂量。

6.2.6 茶碱 氟康唑可升高茶碱的血药浓度。当氟康唑与茶碱同时服用时,应严密监测茶碱的血药浓度。

6.2.7 特非那定 当同时使用特非那定与吡啶类抗真菌药时,病人 QTc 期延长,从而发生严重的心律失常。有一项研究表明每天给予氟康唑 200mg 时,特非那定并不能延长 QTc 期。另外一项研究结果表明,每天服用 400mg 或更大剂量氟康唑,可显著增加特非那定的血药浓度,故 400mg 或更大剂量的氟康唑与特非那定的联合使用是被禁止的。400mg/d 以下剂量氟康唑与特非那定的联合使用应严密监测。

6.2.8 西沙必利和阿司咪唑 已有关于氟康唑与西沙必利同时使用导致心脏疾病(尖端扭转性室性心动过速)的报道。当同时使用氟康唑与西沙必利时,阿司咪唑或其他药物的代谢会减慢,从而升高这些药物的血药浓度。对此目前尚没有确凿的证据证明,但氟康唑与这两种药物同时使用时,应谨慎并进行严密监测。

6.2.9 其他 氟康唑与乙炔雌二醇、左炔诺孕酮等口服避孕药一同使用时,会使乙炔雌二醇、左炔诺孕酮的水平升高或降低;这可能是随机变异的结果。有证据证明氟康唑可以抑制乙炔雌二醇、左炔诺孕酮的代谢,没有证明氟康唑是乙炔雌二醇、左炔诺孕酮代谢网络的诱发剂。

值得注意的是,除上述药物的相互作用已被证明之外,其他药物相互作用并未确定,但是可能会发生。

6.3 致癌、致突、致畸变

小鼠和大鼠口服氟康唑 24 个月,剂量分别为 2.5、5、10mg/(kg·d) (大约是建议人类给药剂

量的 2~7 倍),并没有潜在的致癌作用。而以 5 和 10mg/(kg·d) 剂量对雄性大鼠给药时,肝细胞腺瘤的发病率升高。

氟康唑在 4 株鼠伤寒沙门菌中以及小鼠 L5178Y 淋巴瘤细胞中的致畸实验研究结果均呈阴性。在体内细胞生成(鼠骨髓细胞)实验以及体外(人淋巴细胞,氟康唑浓度为 1000μg/mL)实验中也都没有染色体突变。

当氟康唑口服每日剂量为 5, 10, 20mg/kg, 注射给药剂量为 5, 25, 75 mg/kg 时,并没有影响雄性或雌性大鼠的生育能力。口服 20mg/kg 时对分娩会有少许的延迟。在大鼠围产期静脉内给药的实验中(给药剂量分别为 5, 20, 40mg/kg), 20mg/kg (大约为人类建议给药剂量的 5~15 倍)、40mg/kg 剂量组有个别出现难产及产期延长现象,但是 5mg/kg 组没出现类似情况。20mg/kg、40mg/kg 剂量组娩出死胎数量的轻微增加以及新生鼠存活率的降低也反映了分娩的异常。分娩期出现的这些情况与服用氟康唑导致物种雌激素分泌降低的效应是相一致的。这种性激素水平的变化在服用氟康唑的妇女中尚未观察到。

6.3.1 致畸作用:妊娠期分级 C 级 进行了两组口服氟康唑对孕兔器官形成期影响的实验,剂量分别为 5, 10, 20mg/kg 和 5, 25, 75mg/kg。各剂量组对于母兔体重的增加均有损害,流产发生在 75mg/kg 剂量组(大约为建议人类给药剂量的 20~60 倍)。对于幼兔的不良反应并没发现。怀孕大鼠在器官形成期口服氟康唑,母鼠体重的增加受到损害。25mg/kg 剂量组胎盘的重量增加,5 或 10mg/kg 剂量组没有发现对胎儿的影响。在 25mg/kg 和 50mg/kg 及更高剂量组观察到胎儿解剖学的变化增加(肋骨、骨盆异常增大)以及骨化的延迟。当大鼠给药剂量在 80~320mg/kg (大约为建议人类给药剂量的 20~60 倍)时,死胎数量和胎儿畸形增加(如波浪形肋骨、腭裂以及颅面骨异常骨化)。这些现象与大鼠体内雌激素的合成受到抑制相一致,而且可能是怀孕期、器官形成期、分娩期雌激素减少的结果。

在孕妇中并没有充分和可控的研究。但是,有报道说,当孕妇长达3个月或更长时间使用高剂量的氟康唑(400~800mg/d)治疗孢子菌病(不建议氟康唑用于治疗此病)时,出现了几例胎儿先天异常,但与服用氟康唑是否有关尚不明确。怀孕期间使用氟康唑要权衡利弊,只有当潜在的优势大于有可能给婴儿带来的危险时方可使用。

6.3.2 哺乳期妇女用药 氟康唑可分泌到乳汁中,且在乳汁中浓度与血浆中浓度相近,所以不推荐哺乳期妇女服用氟康唑。

7 不良反应

7.1 单剂量给药治疗阴道念珠菌病的不良反应

在美国进行的临床对照试验中,448名阴道念珠菌病患者接受了氟康唑的治疗(单剂量给药,150mg)。与氟康唑有关的不良反应整体发生率为26%。而422名对照组患者的不良反应发生率为16%。在接受氟康唑单剂量给药(150mg)治疗阴道念珠菌病的患者中,最常见的不良反应为头痛(13%),恶心(7%)和腹痛(6%)。发生率 $\geq 1\%$ 的其他不良反应包括腹泻(3%),消化不良(1%),眩晕(1%)和食欲不振(1%),偶见血管神经性水肿和过敏现象。大多数报道的不良反应其严重程度为轻度或中度。

7.2 多剂量给药用于治疗其他感染的患者

7.2.1 在临床试验中,4000多名接受氟康唑治疗7d或更长时间的患者中,有16%发生了不良反应。有1.5%的患者因不良反应而终止了治疗,有1.3%的患者由于实验室检测异常而终止了治疗。

HIV患者中的不良反应发生率(21%)要高于非HIV患者(13%),但是在HIV患者和非HIV患者中的特定不良反应的发生率是相似的,由于不良反应而终止治疗的比例也是相似的(1.5%)。

在4048名接受氟康唑治疗7d或更长时间的患者中,与治疗有关的临床不良反应发生率 $\geq 1\%$ 的为:恶心(3.7%),头痛(1.9%),皮疹(1.8%),呕吐(1.7%),腹痛(1.7%),腹泻(1.5%)。

7.2.2 以下不良反应在特定情况下可能会发生,但与用药的因果关系尚不能确定。

肝胆:氟康唑在临床试验中和进入市场以后,有过几例引起严重肝反应的病例(见警告部分),这些肝反应包括轻度、暂时性的转氨酶升高、肝炎、胆汁淤积以及突发性的肝功能丧失甚至致死。患有严重潜在性疾病(主要是AIDS或恶性肿瘤)的患者,当采取协同给药的药物治疗方案时,尤其要注意致死性肝反应的发生。暂时的肝反应(包括肝炎和黄疸)主要出现在没有明显其他危险因素的患者中。停止服用氟康唑后,肝功能可恢复正常。

在两组评价氟康唑用于抑制隐球菌脑膜炎复发有效性的对照试验中,可以看到AST(SGOT)水平有统计学意义的显著升高,一组从基础值(30IU/L)升高到了41IU/L,另一组从34IU/L升到了66IU/L。约有1%接受氟康唑治疗的患者血浆转氨酶升高的水平为正常上限的8倍多。这种升高主要发生在患有AIDS或恶性肿瘤等严重潜在性疾病的病人中,他们大多数接受多剂量的协同给药(包括许多已明确具有肝毒性的药物)。当氟康唑与利福平、苯妥英、异烟肼、丙戊酸或口服磺脲类降血糖药中一种或几种药物同时服用时,血浆转氨酶异常升高的发生率还会增加。

免疫学:有少数过敏反应发生的报道。

以下不良反应在特定情况下可能会发生,但因果关系尚不能确定:①中枢神经系统:癫痫发作;②皮肤病:剥脱性皮肤疾病包括多形糜烂性红斑综合征和毒性表皮坏死松解症(TEN)、秃头症;③造血系统和淋巴系统:白细胞减少症包括嗜中性粒细胞减少症和粒性白细胞缺乏症,血小板减少症;④代谢:高胆固醇血症,高甘油三酯血症,低钾血症。

7.3 儿童中出现的不良反应(见表3)

在577名患儿(年龄从1d至17岁)用氟康唑进行为期1616d治疗的Ⅱ/Ⅲ期临床试验中(剂量为15mg/(kg·d)),有13%接受治疗的儿童出现了不良反应。最多见的为呕吐(5%),腹痛(3%),恶心(2%)和腹泻,有2.3%的病人因此终止治

疗,另有1.4%的病人由于实验室检测结果异常而终止治疗。与治疗有关的实验室检测结果异常主要为转氨酶或磷酸盐升高。

表3 接受治疗患者不良反应的发生率

	氟康唑 (n=577)	对照药 (n=451)
无任何不良反应	13.0	9.3
呕吐	5.4	5.1
腹痛	2.8	1.6
恶心	2.3	1.6
腹泻	2.1	2.2

8 药物过量

在小鼠和大鼠中进行的高剂量氟康唑给药实验中,两种动物的临床表现包括运动量和呼吸的减少,上睑下垂,流泪,唾液分泌,小便失禁,生理反应

的丧失以及苍白病等,由于阵发的惊厥有时也可导致死亡。

目前已有一例过量服用氟康唑的报道。一名42岁的HIV病人服用了8 200mg 氟康唑之后出现幻觉,而且表现出妄想狂的行为。这位患者被送往医院后48h内状况好转。

一旦发现药物过量服用,应立即采取对症治疗措施(如采取支持措施和洗胃等)。另外,氟康唑大部分分泌至尿液中,3h的血液透析可使血药浓度降低大约50%。

(军事医学科学院毒物药物研究所 杜丽娜)

编译自PDR第52版 王文刚校)

· 加油站 ·

合理应用抗菌药物专题研讨会 征文通知

随着抗生素的大量使用,使细菌耐药性与不良反应日趋严重,已成为影响人类健康的重大问题,并已引起政府有关部门与医药界广泛关注。国家食品药品监督管理局已发出了“加强抗菌药物监管,促进合理用药”的通知。为此中国药学会抗生素专业委员会、中国抗生素杂志、中国新药杂志共同商定于2004年10月在上海张江开发区举办“合理应用抗菌药物专题研讨会”,会议将邀请国家主管部门的有关领导及国内从事抗菌药物基础及临床研究的著名专家作大会报告,并自即日起开始征集论文和报名。本次学术活动已正式列入中国药学会2004年学术活动计划项目,并将授与参会者国家级继续教育学分。

征文内容:抗菌药物在临床治疗与预防中的合理用药研究;细菌耐药性监测与遏制的有效措施;细菌耐药机制研究;抗菌药物的不良反应发生情况与分析;治疗耐药菌感染的新药筛选与研究开发;提高抗生素产品质量研究与监测;抗菌药物在农牧水产业中的合理应用等。

论文要求:论文是未公开发表的,综述文章一般不超过5000

字,研究论文不超过3000字,以WORD格式打印在A4纸上,随软盘一起寄至下列地址,无论文者亦欢迎参会。征文及报名截止日期:2004年6月30日。

邮寄地址:北京天坛西里一号(100050)中国医学科学院医药生物技术研究所内中国药学会抗生素专业委员会

联系人:鲁杰

电话:010-63017302 63165290

传真:010-63017302

E-mail: lujie0306@sina.com

中国药学会抗生素专业委员会

中国抗生素杂志

中国新药杂志

2004年3月3日