

囊可以提高超过 60 岁的中国老年患者的生存质量及生存率,有效降低冠心病事件 41.3%,总死亡 34.8%,肿瘤死亡 57.6%,血脂康用于老年患者的冠心病二级预防也是安全有效的。

今天作为一个心血管医生要有明确的成就感和责任感,我们知道应该怎么做而不去做是太大的遗憾。心血管医生应充分重视循证医学证据,并坚持医学的公益性,医疗行为规范化和预防第一,才能确实

控制心血管疾病。重要的是应理解动脉粥样硬化血栓形成不是动脉造影看到的孤立的,导致症状或事件的血管腔疾病,而是一个全身性弥散性血管壁疾病。如果我们过度地强调导致症状和事件的造影看到的局部的管腔疾病,我们就会明显低估了动脉粥样硬化血栓形成的总负荷,而过高夸大了介入治疗血管重建技术的效果,因此忽略了预防为本的策略。

文章编号:1672-3384 (2008)-02-0007-04

## 21 世纪上市新抗菌药物临床应用现状 (三)

【作者】 王睿 梁蓓蓓

中国人民解放军总医院 (北京 100853)

【中图分类号】 R978

【文献标识码】 B

### 1 抗真菌药卡泊芬净

卡泊芬净 (caspofungin)<sup>[1,2]</sup>,商品名科塞斯 (cancidas),已于 2001 年 2 月获得美国 FDA 批准上市。本品为棘白菌素类的第一个品种,这类新型抗真菌药的作用机制为通过非竞争性抑制  $\beta$ -(1,3)-D-葡聚糖苷合成酶,从而破坏真菌细胞壁糖苷的合成。卡泊芬净对真菌生物被膜 (biofilm) 有较好的抑制作用。

本品为杀菌剂,具广谱抗真菌作用,对曲霉属、念珠菌属具优良抗菌活性,对肺孢子菌、接合菌等有较好疗效。新型隐球菌对其天然耐药,对镰孢霉、赛多孢菌、接合菌属等的作用差。

单剂量卡泊芬净经 1h 静脉输注后,其血浆浓度下降呈多相性。输注后立即出现一个短时间的  $\alpha$  相,接着出现一个半衰期为 9 至 11h 的  $\beta$  相。另外还会出现一个半衰期为 27h 的  $\gamma$  相。影响卡泊芬净血浆清除的主要机制是药物分布而不是排出或生物

转化。大约 75%放射性标记剂量的药物得到回收,其中有 41%在尿中,34%在粪便中。卡泊芬净与白蛋白的结合率很高 (大约 97%)。通过水解和 N-乙酰化作用,卡泊芬净被缓慢地代谢,有少量卡泊芬净以原型药形式从尿中排出 (大约为给药剂量的 1.4%)。卡泊芬净为浓度依赖性抗真菌药物,应用侵袭性肺曲霉病的免疫缺陷动物评价卡泊芬净的疗效, ( $C_{min}$ : MEC) 与肺部真菌量减少清除有较好的相关性 ( $R_2=0.85$ ), ( $C_{min}$ : MEC) 为 10 时达到最大细菌清除率。

适应证为:①念珠菌败血症及念珠菌所致腹腔脓肿、腹膜炎、胸腔感染;②食管念珠菌病;③难治性或不能耐受其他抗真菌治疗药物的侵袭性曲霉病;④疑为真菌感染的中性粒细胞减少患者发热的经验治疗。在一项开放、无对照组的研究中,对患有肺部或肺部以外侵袭性曲霉病 (IA) 的病人 (18~80 岁) 进行了本品的安全性、耐受性和疗效的

研究。这些病人是对其他治疗无效(采用其他疗法病情继续发展或没有改善),或者是不能耐受(肾脏毒性、与药物输注有关的反应或其他急性反应)的病人。在接受了至少一剂本品治疗的病人中,有41%的病人(22/54)治疗有效。在接受了本品治疗7d以上的病人中,有49%的病人(22/45)治疗有效。对于既往治疗无效或不能耐受的病人,本品治疗的有效率分别为34%(15/44)和70%(7/10)。另外,还对206名患侵袭性曲霉菌病的病人(与上述研究较好地匹配)的医疗记录进行了回顾,以便分析标准治疗(非研究性)的疗效。与本品在开放无对照组设计的研究中的有效率41%(22/54)相比,既往标准治疗的有效率为17%(35/206)。常用的给药方案为首日负荷剂量70mg,继以每日50mg,缓慢静脉滴注1h。

在58名对其他治疗无效或不能耐受的病人中,出现下列与药物相关的临床不良事件,其中发生率超过3%的有:发热(3.4%)、静脉输注的并发症(3.4%)、恶心(3.4%)、呕吐(3.4%)以及皮肤潮红(3.4%)。在所有接受本品治疗的病人(总数287人)中,已报告与药物有关的临床和实验室检查异常一般都是轻微的。

## 2 抗真菌药米卡芬净

米卡芬净(micafungin)<sup>[3]</sup>,商品名funguard,于2002年12月在日本首次上市。系真菌细胞壁主要构成成分 $\beta$ -(1,3)-D-葡聚糖苷合成过程非竞争性抑制剂。

本品对念珠菌属包括耐氟康唑及伊曲康唑菌株具杀菌作用,对曲霉属具良好抗真菌作用;对双相真菌的菌丝相有效。对新型隐球菌、镰孢霉、毛孢子菌的作用差。本品与伏立康唑或卡泊芬净联合对曲霉呈相加作用。

本品的蛋白结合率高(>99%),呈线性药动学特性,消除半衰期为10~15h,主要经肝脏代谢,少部分由肾脏排出。米卡芬净为浓度依赖性抗真菌药物。

本品用于治疗食管念珠菌病人,预防造血干

细胞移植病人的念珠菌感染。用于全身性曲霉及念珠菌属感染,给药方案为 $100\sim 150\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ,静脉滴注治疗食管念珠菌病, $50\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 预防深部真菌感染。在多项临床试验中本品治疗食管念珠菌病、深部真菌感染包括念珠菌血症、曲霉病及预防侵袭性真菌感染,取得了良好的效果。在Ⅲ期随机、双盲临床研究中,比较米卡芬净 $150\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ( $n=260$ )与氟康唑 $200\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ( $n=258$ )治疗HIV阳性患者食管念珠菌病,临床治愈率均为91.9%,微生物学清除率分别为74.6%和77.6%,米卡芬净的疗效与氟康唑相仿。一项随机、双盲临床研究比较了米卡芬净 $50\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 和氟康唑 $400\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 预防血液病干细胞移植者真菌感染,米卡芬净的成功预防率为80.7%,氟康唑的成功预防率为73.7%,米卡芬净的效果优于氟康唑。

在32项临床研究中,1980名患者和422名志愿者评价了米卡芬净的安全性。84.4%(2028/2402)的病人出现过不良事件,与药物相关的不良事件发生率为29.9%(717/2402),其中与药物相关的发生率 $\geq 0.5\%$ 的不良事件有:白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、恶心、呕吐、腹泻、腹痛、上腹痛、发热、僵直、注射部位疼痛、高胆红素血、谷草转氨酶增高、丙氨酸氨基转移酶增高、碱性磷酸(酯)酶增高、肝功能异常、血肌酸酐增高、血尿素增高、血乳酸脱氢酶增高、低血钾、低血钙、低镁血症、头痛、头晕、嗜睡、皮疹、瘙痒、静脉炎、高血压、面红。

## 3 抗真菌药泊沙康唑

泊沙康唑(posaconazole)<sup>[4]</sup>,商品名noxafil,口服混悬液,2005年10月和2006年9月欧洲EMA和美国FDA先后批准先灵公司的泊沙康唑用于治疗真菌感染。

本品为伊曲康唑的衍生物,其抗真菌活性优于其他所有三唑类药物,与两性霉素B相仿,对念珠菌属、曲霉属、赛多孢菌属、镰孢霉属、新型隐球菌、球孢子菌属、组织胞浆菌属、毛孢子菌属等

均具抗真菌作用,特别是对接合菌也具抗真菌活性。

本品达峰时间约为3~5h,高脂肪或高营养饮食后口服,可增加本品吸收3.4倍,组织分布广,分布容积为1774L,蛋白结合率高(>98%),平均消除半衰期为35h(20~66h),清除率(CL/F)为 $32\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$ ,主要从粪便中排出(120h有71%的放射标记剂量排出,66%为原形药物),较少部分通过肾排出(120h有13%的放射标记剂量排出)。泊沙康唑为时间依赖性抗真菌药物。

在美国,泊沙康唑适用于年龄13岁以上,因严重免疫受损发生侵袭性曲霉菌和念珠菌感染的高危患者,如造血干细胞移植(HSCT)受体发生移植物抗宿主病(GVHD)或血液系统恶性疾病化疗引起长期粒细胞减少患者,预防侵袭性曲霉菌和念珠菌感染。在欧洲泊沙康唑用于治疗下列成人侵袭性真菌感染:①两性霉素B或伊曲康唑难治的侵袭性曲霉病患者或不能耐受这些药物治疗的患者;②两性霉素B或伊曲康唑难治的镰孢霉病(fusariosis)或不能耐受两性霉素B的患者;③伊曲康唑难治的着色芽生菌病(chromoblastomycosis)和足菌病(mycetoma)或不能耐受伊曲康唑的患者;④两性霉素B、伊曲康唑或氟康唑难治的脑孢子菌病(coccidioidomycosis)或不耐受这些药物的患者。难治性的定义是感染进展或给予既往有效抗霉菌药物治疗剂量至少7d无改善。一项随机双盲临床研究比较了泊沙康唑口服混悬剂(200mg, tid)和氟康唑胶囊(400mg, qd)预防造血干细胞移植病人侵袭性真菌感染,治疗7d后的临床无效率分别为17%和18%;治疗16周后临床无效率分别为33%和36%。

各项临床研究(包括预防性研究)证明,本品具有广泛的安全性和良好的耐受性。其最常见的治疗相关性严重不良反应有胆红素血症、肝脏酶升高、肝细胞损害以及恶心和呕吐。在临床研究中,罕见肝脏反应[轻至中度谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、碱性磷酸(酯)酶、总胆红素水平

升高,和(或)临床肝炎的病例]。在治疗开始时间和治疗期间应监测患者肝功能。

#### 4 抗真菌药阿尼芬净

2006年2月美国FDA批准阿尼芬净(anidulafungin)<sup>[5]</sup>用于治疗念珠菌(假丝酵母)感染。注射用eraxis为含阿尼芬净的无菌冻干产品。阿尼芬净是来自构巢曲霉发酵产物的半合成脂质多肽,属于棘白菌素,为一类抑制真菌细胞壁的重要组成部分(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖合成的抗真菌药。本品对酵母包括对氟康唑耐药的念珠菌属、双相真菌、曲霉等真菌具良好抗真菌作用,对新型隐球菌无作用。与伏立康唑及伊曲康唑联合对曲霉属具协同作用。

本品的分布容积为30~50L,血浆蛋白结合率为84%,消除半衰期为30h,给药9d后有30%的给药剂量从粪便中排出,不到1%的给药剂量从尿中排出。

阿尼芬净适用于治疗下列真菌感染:念珠菌病和其他形式念珠菌感染(腹腔内脓肿和腹膜炎),尚未在念珠菌心内膜炎、骨中耳炎和脑膜炎中研究,且尚未在足够数量的粒细胞减少症患者中确定疗效。该药治疗食管念珠菌病的复发率高。治疗前应得到真菌培养和其他有关的实验室研究结果(包括组织病理学),以求分离和鉴定致病菌。在获知培养和其他实验室结果前可以开始治疗。但是,一旦获得这些结果应按此调整抗真菌治疗。

可能出现组胺介导的不良反应,包括皮疹、荨麻疹、脸红、瘙痒、呼吸困难和低血压,当阿尼芬净输注速度不超过 $1.1\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$ 时上述不良事件很少发生。

#### 5 抗真菌药福司氟康唑

福司氟康唑(fosfluconazole)<sup>[6]</sup>,商品名prodif,氟康唑的磷酸酯前药,静脉给药后在体内酯酶作用下完全水解成氟康唑,发挥药理作用。本品由美国辉瑞公司中央研究所开发,2003年10月16日在日本批准进口。

福司氟康唑静脉给药后,在血浆中迅速水解为活性本体氟康唑,氟康唑能够抑制真菌细胞膜中麦角甾醇的合成,在真菌的酵母型发育相及菌丝型发育相表现出强大的抗菌力。与氟康唑相比,福司氟康唑具有以下特点:①溶解性大大提高。在 pH 8.5~9.5 的弱碱性溶液中的溶解度约比氟康唑高 80~100 倍,给药量只有其 1/400。②经静脉给药后,在血浆酯酶作用下水解为氟康唑和分子磷酸,起效迅速。福司氟康唑静脉给药 2~3d 即可达到有效血药浓度;③安全性好,副作用小。

本品对念珠菌属和隐球菌属所致的真菌血症、呼吸器官真菌症、真菌性腹膜炎、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌性髓膜炎等有良好疗效。临床试验结果表明,本品对各种深部真菌感染症患者 42 例连续 3~28d 静脉给药,有效率为 73.8% (31/42)。对 33 例普通真菌感染患者的总有效率为 72.7%。其中对白色假丝酵母真菌感染的有效率为 68.2% (15/22),对近平滑念珠菌感染的有效率为 50.0% (1/2),对假丝酵母菌感染的有效率为 100% (1/1),其他真菌感染 100% (7/7),对念珠菌属的总有效率 75.0% (24/32)。

#### 1.6 抗真菌药舍他康唑

舍他康唑 (sertaconazole)<sup>[7]</sup> 为专门外用的广谱抗真菌的唑类药物,对酵母菌、皮肤癣菌和机会致病菌均有较好的抗菌活性,且安全性好,其分子中的苯并噻吩基具有高度亲脂性,加强了皮肤的吸收,而系统吸收极少,是理想的外用药物。

两项随机、双盲临床试验应用 2% 舍他康唑软膏与不含活性成分的相同基质作对照对 12 岁以上患脚癣的患者进行治疗,每天外用 2 次,共治疗 4 周,研究 1 的完全治愈率分别为 13.1% 和 3.3%,研究 2 的完全治愈率分别为 27.2% 和 4.9%;研究 1 治疗有效率分别为 32.3% 和 12%,研究 2 治疗有效率分别为 50.5% 和 15.5%;研究 1 微生物学治愈率分别为 49.5% 和 19.6%,研究 2 微生物学治愈率分别

为 68.9% 和 19.4%。

舍他康唑的适应证为局部治疗 12 岁以上免疫功能正常的由红色发癣菌、须疮癣菌、絮状表皮癣菌引起的脚癣患者。

在临床试验中,舍他康唑的皮肤不良事件的发生率为 2% (7/297),相同基质的对照组的皮肤不良事件的发生率为 2% (7/291),包括接触性皮炎、皮肤干、局部皮肤反应和皮肤触痛。

#### 【参考文献】

- [1] Hope WW, Shoham S, Walsh TJ. The pharmacology and clinical use of caspofungin. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2007, 3 (2): 263-274
- [2] Wiederhold NP, Kontoyiannis DP, Chi J, Prince RA, Tam VH, Lewis RE. In Vivo Pharmacodynamics (PD) of Caspofungin (CAS) in a Murine Model of Invasive Pulmonary Aspergillosis (IPA). *Abstr Intersei Conf Antimicrob Agents Chemother Intersei Conf Antimicrob Agents Chemother*, 2003, Sep 14-17, 43: abstract no. M-476
- [3] Vehreschild JJ, Cornely OA. Micafungin sodium, the second of the echinocandin class of antifungals: theory and practice. *Future Microbiol*, 2006, 1: 161-70
- [4] Torres HA, Hachem RY, Chemaly RF, Kontoyiannis DP, Raad II. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal. *Lancet Infect Dis*, 2005, 5(12): 775-785
- [5] Vazquez JA, Sobel JD. Anidulafungin: a novel echinocandin. *Clin Infect Dis*, 2006, 15; 43(2): 215-222
- [6] Sobue S, Sekiguchi K, Shimatani K, Tan K. Pharmacokinetics and safety of Fosfluconazole after single intravenous bolus injection in healthy male Japanese volunteers. *J Clin Pharmacol*, 2004, 44 (3): 284-292
- [7] Carrillo-Munoz AJ, Giusiano G, Ezkurra PA, Quindos G. Sertaconazole: updated review of a topical antifungal agent. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2005, 3 (3): 333-342