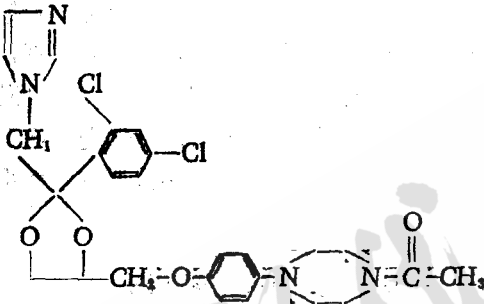


· 新产品 · 新技术 ·

抗真菌新药—酮康唑

浙江医科大学附属二院内科 宋作珪

酮康唑 (Ketoconazole) 是一种咪唑类的抗真菌新药, 又称 Nizoral, R41400, 其结构式如图^[1]。



酮康唑的结构式

本品除具有抗真菌作用外, 近年来发现对前列腺癌、柯兴综合征的治疗也有一定的作用^[2,3,4]。

一、抗菌谱和抗菌作用

本品是一种广谱抗真菌药, 对皮肤癣菌(表皮癣菌、小孢子菌、毛癣菌)病有良好疗效, 治疗深部真菌感染(副球孢子菌病、组织胞浆菌病、念珠菌病)等亦有良好效果, 对球孢子菌和着色霉菌病疗效中等, 而对曲菌病的疗效尚难肯定^[5]。

本品对夹膜组织胞浆菌的最低抑菌浓度为 $0.1 \sim 0.5 \mu\text{g/ml}$ ^[6], 对白色念珠菌的最低抑菌浓度为 $0.01 \mu\text{g/ml}$ ^[7], 其抑菌作用主要是抑制羊毛甾醇(lanosterol)脱甲基作用, 使之不能形成麦角固醇(ergosterol), 而影响细菌细胞膜的结构, 促使细菌死亡。

二、体内过程

本品口服后胃肠道吸收不完全, 当胃酸

度降低时, 可影响其吸收。健康人1次口服酮康唑 200mg, 2小时后, 血药浓度可达高峰, 为 $2.9 \sim 6.9 \mu\text{g/ml}$ ^[8]。本品与血浆蛋白结合率高, 不易透过血脑屏障, 1次口服 200~400mg 后, 脑脊液中药物浓度很低, 甚至测不出^[9]; 1次口服 1200mg 后 4 小时, 脑脊液中浓度为 $0.27 \sim 1.65 \mu\text{g/ml}$ ^[9]。

酮康唑在体内大部分代谢为无活性物质, 与小部分未代谢的原药从尿中排出, 极少随粪便排出。

三、临床应用

1. 抗真菌病 本品治疗真菌病的常用口服剂量为 200mg, 每日 1~2 次, 待症状消失后, 至少再服 1 周。儿童剂量为 $50 \sim 100 \text{mg/日}$, 1 次服, 或按体重给药 (5mg/kg/d)。通常疗程: 鹅口疮 10 天, 皮肤和毛发真菌病 1~2 月, 曲菌病和深部念珠菌病 1~2 月, 副球孢子菌病和球孢子菌病 2~6 月, 甲癣和慢性粘膜炎与皮肤念珠菌病 6~12 月。

以往对中枢神经系统的真菌感染常以二性霉素 B 治疗, 但该药毒性较大, 病人常不能耐受。Craven 等^[9]报道大剂量酮康唑治疗 6 例中枢神经系统真菌感染, 其中 3 例慢性球孢子菌脑膜炎, 以酮康唑 1200mg/日 , 1 次顿服, 另 3 例大脑组织胞浆菌病, 以每日 600mg 治疗, 均获得良效, 且无不良反应。Goodpasture^[9]以小剂量酮康唑治疗 2 例中枢神经系统真菌感染, 1 例为播散性球孢子菌病和球孢子菌脑膜炎, 以酮康唑 200mg/日 开始, 逐渐增加剂量至 200mg, 每 6 小时 1 次,

治疗长达20个月,病人恢复健康;另1例为播散性组织胞浆菌病,以酮康唑 200mg/日治疗,长达30个月,疗效显著;2例均无不良反应。

本品尚可用于预防性治疗,防止机体抵抗力减低情况下(如 癌肿病人、器官移植病人、烧伤病人)发生真菌感染,预防用药剂量为每日 200mg, 1次服用。

胃酸能促进酮康唑的吸收,故餐时服药,吸收最佳。本品应避免与降低胃酸分泌的药物(抗胆碱药、抗酸药、 H_2 受体阻滞剂等)同时应用,如需用以上药物时,则应在服酮康唑后 2 小时服用。

2. 其他应用 近年来酮康唑试用于少数前列腺癌病人收到一定的效果。Trachtenberg 等^[2]曾报道 1 例前列腺癌患者经酮康唑治疗后 24 小时内血清酸性磷酸酶水平下降, 96 小时内症状显著改善,其效果之快超过雌激素,且可避免雌激素治疗引起男性女性化。酮康唑还试用于肾上腺皮质功能亢进症,以减少皮质激素过多的分泌。Shepherd 等^[4]以酮康唑治疗 1 例小细胞肺癌伴异源性 ACTH 分泌综合征,病人呈显著柯兴综合征,治疗前清晨血清皮质醇浓度为 1403nmol/L (正常 170~660nmol/L), ACTH 水平为 162pmol/L (正常 <22pmol/L), 酮康唑剂量增至 300mg, 每日 4 次时,尽管血清 ACTH 继续升高达 175pmol/L, 但血清皮质醇却降至 486nmol/L, 病人颜面肿胀与多血质减轻,肌力增强,病情改善出院。酮康唑治疗小细胞肺癌虽无效,但治疗癌细胞引起的异源性 ACTH 分泌综合征却有较好效果。

酮康唑治疗前列腺癌与异源性 ACTH 分泌综合征的机制,是由于它可能使血清睾酮降低^[10], 肾上腺皮质对 ACTH 刺激反应减弱,肾上腺皮质激素(包括雄激素)分泌减少^[11]。由于酮康唑能抑制羊毛固醇脱甲基作

用,使胆固醇形成减少。胆固醇转化为孕烯醇酮所需要的胆固醇侧链分裂酶与羟化酶亦可被酮康唑抑制,使孕烯醇酮产生减少,从而影响睾酮与皮质激素的产生。

四、不良反应

本品毒性低,偶有恶心、呕吐、皮疹、瘙痒、头痛、眩晕、以及男子乳房发育症^[12],曾有个别病例出现中毒性肝炎^[13],故肝病患者应慎用。大剂量酮康唑(≥ 800 mg/d)可致男性性功能减退。妊娠期禁用。

五、结 语

酮康唑是一种新型广谱的口服抗真菌药,可治疗皮肤与内脏真菌病,毒性低,不良反应较少,故可能是一种较好的抗真菌药。酮康唑在治疗前列腺癌、异源性 ACTH 分泌综合征等有一定效果,但例数较少,使用时间不长,目前尚难作出最后评价。

参 考 文 献

- [1] Craig CR, et al, *Modern Pharmacology*, Little, Brown and Company, Boston, 1982, 733~734
- [2] Trachtenberg J, et al, *J urol* 1983, 130: 152~153
- [3] Trachtenberg J, et al, *Lancet* 1984, 2: 433~435
- [4] Shepherd FA, et al, *Arch Inter Med* 1985, 145:863~864
- [5] Symoens J, et al, *Rea Inf Dis* 1980, 2:674
- [6] Goodpasture HC, et al, *Arch Inter Med* 1985 145:879~880
- [7] Heeres J, et al, *J Med Chem* 1979, 22:1003
- [8] Martindale, *The Extra Pharmacopoeia* 28 ed, The Pharmaceutical Press London 1982, 726
- [9] Craven PC, et al, *Ann Intern Med* 1983, 98:160~167
- [10] Pont A, et al, *Arch Inter Med* 1982, 142: 2137~2140
- [11] Pont A, et al, *Ann Intern Med* 1982, 97: 370~372
- [12] DeFelice R, et al, *Antimicrob Agents Chemother* 1981, 19:1073~1074
- [13] Heiberg JK, et al, *Br Med J* 1981, 283: 8257