

抗真菌眼药水的制备及临床评价

苏州医学院附属第二医院 (苏州市 215004) 李智军 詹尚书 卜国平

摘要 目前对真菌感染的角膜炎及角膜溃疡等眼病, 缺乏有效的抗真菌药物。本文介绍了用抗真菌药物咪康唑制备的眼药水, 经含量测定: 抑菌试验、刺激性试验、pH等均符合眼药水要求。临床观察30例, 用0.1%咪康唑眼药水治疗与对照组30例用利福平眼药水治疗, 证明是疗效高、稳定性强、副作用少的抗真菌眼药水。

关键词 咪康唑·真菌性角膜炎

由真菌感染引起的眼部角膜炎、角膜溃疡在治疗上缺乏必要的用眼抗真菌药物。笔者研制了0.1%咪康唑眼药水, 用于治疗真菌性角膜炎、角膜溃疡, 取得了良好效果。现将该制剂的制备及一组随机双盲临床研究报道如下:

制 剂

处方: 咪康唑0.5g 氯化钠4.2g 吐温-80 8ml 尼泊金乙酯0.2g 蒸馏水加至500ml

制备:

取咪康唑0.5g、氯化钠4.2g、吐温-80、同放在乳钵中研匀。将尼泊金乙酯0.2g溶于适当热蒸馏水中, 混和两液, 加蒸馏水至足量, 加热至70℃~80℃之间, 此时吐温-80起昙, 待冷却后药液澄清^[1], 用NaOH液调节pH至6.5左右。装瓶后用流通蒸汽100℃、30min灭菌备用。

含量测定: 采用非水滴定方法(见British pharmacopoeia 80年版, 第二卷附录V Ⅲ 89)取本品50ml, 得衡重于咪康唑0.05g, 溶于25ml甲醇中, 用电位法测定

终点。每ml 0.1mol/L的高氯酸标准液相当于0.04792g咪康唑($C_{18}H_{14}Cl_4N_2O \cdot HN_3$) 取样50ml含本品0.05g。应消耗0.1mol/L的高氯酸1.04ml, $\pm 5\%$ 则为0.98~1.09ml。

药物敏感试验: 按《实用临床医学检验》的方法, 作抑制白色念珠菌的试验, 达极度敏感的程度, 并把该液稀释5倍、10倍、15倍、20倍后, 抑制白色念珠菌的效果仍可达极敏程度。抑菌圈直径如下:

稀释倍数	5	10	15	20
抑菌圈直径mm	36	33	28	26

抑菌圈大于15mm为敏感, 小于12mm为耐药, 小于15mm而大于12mm为中敏。大于25mm为极敏。

刺激性试验:

取四只健康的供试兔, 二只滴入0.1%咪康唑眼药水, 另二只滴入灭菌生理盐水, 待1h后, 以萤光素钠染色, 用放大镜观察, 未见任何刺激反应。

稳定性: 经流通蒸气灭菌后pH为6.4, 室温存放六个月后仍稳定, 未见任何沉淀。

临床观察

病例选择: 经临床验证和真菌培养为阳性的60例确诊为真菌性角膜炎和真菌性角膜溃疡患者, 随机分为1号药组和0号药组。各组分别为30例, 均在门诊观察。1号药组用0.1%咪康唑眼药水治疗。0号药组以0.1%利福平眼药水治疗为对照组。

给药: 结膜炎开始3d按6次/d, 每次2滴滴用, 后三天改为每d3次滴用。角膜溃疡开始7d按6次滴用, 以后为每d1次滴用。

疗程及检测指标: 结膜炎疗程定为6d, 观察用药后24h, 48h, 72h及第7d, 除首诊外共计观察4次。真菌学检查在首诊时, 用药后72h及第7d各做一次, 至少做3次。角膜溃疡疗程定为14d, 除首诊外, 在用药后24h, 48h, 72h, 第5d, 第8d, 第11d及第15d各观察1次, 共观察八次。真菌学检查即在首诊, 用药72h, 第8d, 第15d各做一次, 至少做4次。

眼科症状“分泌物”项中按三级分法:
(1)病人诉说有“分泌物”, 检查中未发为“+”, 结膜囊可见分泌物为“++”。(3)主诉分泌物很多, 晨起因分泌物粘着为“+++”。

结膜充血也分三级: 轻度充血局限在穹窿部, 记录为“+”, 中度充血扩延至睑裂部, 充血明显为“++”; 重度充血指全结膜血管极度充血为“+++”。

角膜溃疡以萤光素染色在裂隙灯下观察到的范围为标准, 测出溃疡的最大径, 与最大径线垂直的径线为垂直径。角膜溃疡的深度指病变累及角膜的厚度, 浅层溃疡已累及角膜前弹力层为“+”累及达实质层1/3为“++”, 小于2/3实质层厚度为“+++”, 超过2/3实质层厚度为“++++”。

疗效及判断标准: 按验证方案要求分为

痊愈、显效、进步、无效等四级评定。痊愈和显效判为有效, 据此计算有效率, 进步和无效合计为无效。

结膜炎痊愈指用药72h后症状、体征、真菌学检查恢复正常, 显效指用药72h症状、体征明显好转, 真菌学检查阴性。第7d观察时基本正常。进步指用药后病情有所好转, 但不够明显, 无效指用药72h病情无明显进步或有加重者。角膜溃疡因考虑组织修复问题将临床疗效观察时间延长至用药后第11d。

结果

两组疗效比较: 1号药组30例共43眼, 总有效率为96.6%; 0号药组30例共46只眼, 有效率为60%。(表1)。两者总有效有显著差异。

表1 两组治疗效果比较

例数	有 效		无 效		合计
	痊愈	显效	进步	无效	
1号	23	6	1	0	30
0号	2	16	2	10	30
合计	25	22	3	10	60

$$\chi^2 = 11.86 > 6.63 \quad p < 0.01 \text{ 有显著差异}$$

评价

真菌的种类很多, 除少数对抗生素敏感外, 大多数真菌对一般抗生素不敏感^[2]。咪康唑是人工合成的1-苯乙基咪唑衍生物, 为广谱抗真菌药, 对皮真菌、念珠菌、酵母菌及其它藻类子囊菌等具有抑制和杀灭作用。咪康唑的作用主要是损伤真菌细胞膜, 改变其通透性, 阻止营养物吸收, 并抑制氧化酶与对氧化酶活性引起细胞内过氧化氢积聚导致细胞变性而坏死, 制备的咪康唑眼药水即使稀释20倍对白色念珠菌抑制仍极敏, 在治疗真菌性结膜炎和角膜溃疡等感染性眼

(下转第282页)

（上接第277页）

疾患中，具有疗效高的优点，可以推荐为目前最好的治疗药物，该药还具有性质稳定，常温贮存效值不减的优点，除少数局部滴用有轻微的刺激外，无局部及全身不良反应以

及过敏，毒副反应。

参 考 文 献

- 1 吴子仪. 中国医院药学杂志, 1988, 6(8); 251
- 2 罗春元译. 《国外医药学抗生素分册》, 1989, 9(2):133