

时，而用本品制备的血小板可保持功能达72小时。所有这些研究说明本品对细胞及组织的保藏有潜在的较广泛的治疗作用。

显然，随着今后几年内通过对前列腺环素在体内形成的研究以及本品与其同类物对许多心血管疾病的试验，我们对前列腺环素在心血管疾病的原因和治疗的知识将会极大地增加。

(参考文献59篇，略)

[Br Heart] 《英国心脏杂志》，49 (5) :405~9, 1983 (英文)]

田鄂华译 俞平校 张紫洞审

酮 康 唑

澳大利亚国家药物情报服务部

药 理 学

分类 抗真菌剂。

与其它药物的关系 酮康唑是一种与克霉唑、霉可乃除及益康唑有关的衍生物。它与现时通用的咪唑类不同之处在于口服后有效。

作用部位与途径 酮康唑的主要作用机理是通过在体内麦角甾醇生物合成中，阻断羊毛甾醇脱甲基作用，结果造成细胞膜缺陷。酮康唑不同于克霉唑和霉可乃除，它很少或不会引起克霉唑和霉可乃除所表现的杀

真菌作用的直接膜损伤。在人的成纤维细胞和真菌的混合培养物中，酮康唑在 0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的浓度时，强烈地抑制白色念珠菌的生长，而在 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时，仅对哺乳动物细胞是有毒的。在同样低浓度时 (0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$)，酮康唑完全抑制了菌丝体的形成，后者在对照培养基中是占优势的。酮康唑在非常低浓度的生长抑制效果，尤其对菌丝体形成的抑制，说明它在人体内当宿主吞噬细胞与一小群较易清除的病原体相处时具有活性。酮康唑在体外对许多生物的抗真菌活性已用琼脂稀释法确定：

| 生 物 (试 验 数) | 酮康唑浓度 $\mu\text{g}/\text{ml}$ | | | 累 集 抑 制 % | | | | | | 几 何 均 数 MIC | |
|----------------|-------------------------------|------|------|-----------|-----|----|----|-----|----|----------------|-------|
| | 0.125 | 0.25 | 0.50 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | | 64 |
| 粗球孢子菌 (10) | 20 | 90 | 100 | | | | | | | | 0.23 |
| 荚膜组织胞浆菌 (9) | 44 | 89 | 100 | | | | | | | | 0.17 |
| 皮炎芽生菌 (12) | 17 | 25 | 33 | 58 | 100 | | | | | | 0.70 |
| 白色念珠菌 (10) ** | | | | | | | 20 | 40 | 60 | 100 | 27.86 |
| 热带念珠菌 (5) | 20 | | | | | | | | 40 | 100 | 13.82 |
| 絮状表皮癣菌 (9) | 100 | | | | | | | | | | 0.06 |
| 犬小孢子菌 (7) | | | | | 17 | 50 | 67 | 100 | | | 6.35 |
| 须发癣菌 (8) | | 12 | | | | | 25 | 100 | | | 5.19 |
| 深红色发癣菌 (18) | 6 | | 17 | | 22 | 56 | 78 | 100 | | | 7.70 |

注 * 每天给200mg 常用量, 平均血浆水平约为3.5 μ g/ml。

** 酮康唑对白色念珠菌的表浅与全身感染在临床上已证明有效。

对患以下种类真菌感染的病人已证明有不同程度的临床疗效(参见剂量与用法)。深红色发癣菌、须发癣菌、犬小孢子菌、絮状表皮癣菌、白色念珠菌、热带念珠菌、星形念珠菌、念珠菌类、糠秕马拉色氏霉菌、巴西芽生菌、假膜组织胞浆菌、粗球孢子菌和瓶霉属。

治疗的适应症 酮康唑适用于下列表浅的和深部的霉菌病的治疗:

1、由皮肤真菌和/或酵母菌所导致的皮肤、毛发和指甲的真菌感染, 如体癣、头癣、股癣、脚癣、甲癣(甲真菌病和甲周炎)、花斑癣。

2、慢性粘膜皮肤念珠菌病与鹅口疮。

3、全身的真菌感染如念珠菌病、念珠菌尿、类球孢子菌病、组织胞浆菌病、着色真菌病。

制剂与含量

酮康唑片剂含200mg, 每10或30片包装在纸盒中的箔带内。准予在市场出售。

剂量

成人 每天随餐服1片(200mg)。由于酮康唑需要充分的胃酸性便于溶解, 所以应避免同时服用抑制胃酸分泌的药物。随访研究报告, 停止治疗后复发率较低, 在0~37.5%之间变化。一项研究报告有75%的复发率, 但是这一研究包括了在临床上或真菌学上没有完全分清疾病的病人。

酮康唑疗法的最佳疗程(持续时间)尚未明确。表浅的霉菌病(除指甲感染外)和全身的真菌病(包括念珠菌尿)可在2~4周内有效。指甲感染和全身霉菌病(除念珠菌病外)需要延长治疗(3~6个月)。

通常, 治疗一直继续到全部临床及实验室化验指出活性的真菌感染已经消退。为了避免复发需要维持治疗。

按感染类型治疗时, 如果在试用相当期间后认为临床反应不充分则剂量可从每天200mg增加到400mg。可以预料, 剂量越大, 不良反应发生率越高。

儿科 体重20kg或以下的, 每天一次50mg(1/4片)。体重20~40kg, 每天一次100mg(1/2片)。体重40kg以上的100mg。

老年人 由于老年病可能有一定程度的肝功能损害, 所以应谨慎使用成人剂量(见下面)。

伴有肝功能损害者 关于肝功能损伤的病人中应用酮康唑未见报道。由于此药可广泛地代谢, 故对此类病人应谨慎使用成人剂量。

伴有肾功能损伤者 关于肾功能损伤的病人应用酮康唑没有报道, 而其排泄主要途径是粪便。不过, 在没有进一步报道可用之前, 该药在这些病人中仍应谨慎使用。

妊娠中使用

大鼠每天每公斤体重用80mg时, 已经证明酮康唑可引起少指(趾)与并指(趾)的畸形。对人类妊娠的安全尚未确定, 因此, 酮康唑不应用于妊娠妇女或那些可能怀孕的人(见禁忌症)。

哺乳期使用

在口服给药后哺乳狗的母乳中排泄酮康唑。在妇女的母乳中也排泄酮康唑是可能的, 并且对新生婴儿的安全未曾确定。因此, 对喂奶的母亲不应使用酮康唑。

禁忌症

妊娠妇女和喂奶母亲禁用酮康唑。

告诫事项

1、在儿童中使用 年龄在一岁以下之

儿童用酮康唑的安全性没有确定，必须权衡这个年龄组的预期好处和潜在危险。

2、如果在酮康唑治疗期间，出现诸如伴有恶心、呕吐的疲劳、黄疸、暗色尿或苍白大便，必须停止治疗。

注意事项

1、抑制胃分泌 由于酮康唑的溶解和吸收需要胃酸的分泌，所以应避免同时给予抑制胃分泌的药物。如果需要，抗酸剂、抗胆碱能和H₂受体拮抗剂至少在服酮康唑2小时后方可给予。禁食患者的胃酸减少症也能减少酮康唑的吸收。

2、抗凝血剂的相互作用 服用新抗凝之后即给予大鼠5mg/kg 酮康唑，有效地延长凝血酶原时间。这对人类患者的意义不明，在无进一步资料可用之前，这两种药物并用应谨慎。

3、肝病史 伴有肝功能损害历史的病人或有任何可疑肝功不正常的病人，在酮康唑治疗期间应进行定期的肝功能试验。

病人须知

酮康唑每天一次剂量必须在进餐时服用。

不良反应

皮肤 瘙痒(3%)

胃肠 恶心和/或呕吐(3%)、腹泻、便秘。严重上腹部灼热和疼痛，停药时消失，重新用药时再次出现。

全身 发热和发冷。

怕光曾有报道。在酮康唑治疗的病人中已报告了三例男子女性乳房。

增加血清谷草转氨酶和碱性磷酸脂酶。在接受酮康唑的病人中已有两例肝炎。一例致命性肝昏迷是一名服酮康唑200mg/天的67岁的女性，尸检发现弥漫性肝坏死。

神经系统 头痛、眩晕和嗜眠。

中毒与过量

临床特征 服用酮康唑后中毒或过量未见报道。

处理 应使用包括洗胃的支持措施。

急性动物毒性：

单剂量后七天LD₅₀ mg/kg

| 种 类 | 静 脉 | | 口 服 | |
|-----|------|------|-----|-----|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 小 鼠 | 46.6 | 41.5 | 786 | 618 |
| 大 鼠 | 85.9 | 85.9 | 287 | 166 |
| 豚 鼠 | 23.3 | 32.5 | 178 | 226 |
| 狗 | 42.4 | 56.3 | 937 | 640 |

重要的相互作用

食物 由于胃的分泌物能帮助溶解酮康唑及后来的吸收，所以当此药在进餐中服用可得到更高和更一致的酮康唑血浆浓度。

乙醇 没有报道。

其它药物

1、甲腈咪胍、碳酸氢钠和氧化铝；甲腈咪胍、碳酸氢钠和氧化铝都已证明可减少酮康唑的吸收。

2、新抗凝 在一些研究中，大鼠用新抗凝后服酮康唑50mg/kg可显著地延长凝血酶原时间，而在用40mg/kg/天治疗五天后未见改变。这对人的意义尚不清楚。

对临床、实验室和其它检验的干扰没有报道。

药物动力学

吸收 六个健康志愿者一次服用酮康唑200mg 2小时后，出现平均峰血浆浓度为3.6±1.65μg/ml。

当在进餐中服用酮康唑1和2小时后，可达到更高和更一致的血浆浓度。

生物利用度 在一组12名男性志愿者口服100mg(1/2片)、200mg(1片)、400mg(2片)和200mg本品的盐酸水溶液作对照后，测定酮康唑的相对生物利用度，结果表明峰血浆浓度在片剂给药后的1~2小时以及溶液给药后的0.5~3小时内达到。一次用200mg和一次用400mg测到平均峰血浆浓度分别为1.21μg/ml和5.25μg/ml。用

200mg的片剂和200mg的溶液剂，它们的峰时和峰浓度是类似的。

片剂的生物利用度比药物溶液低。平均0~48小时AUC值200mg片剂是 $12.1 \pm 8.55 \mu\text{g hour/ml}$ ，而酮康唑溶液是 $15.9 \pm 7.87 \mu\text{g hour/ml}$ 。

100、200和400mg剂量的峰浓度和AUC值与剂量很有关系，可以认为本品是一种饱和性的首过消除，因为低剂量的生物利用度相当差。

分布 酮康唑能在单用200mg口服治疗之患者粪便、尿、唾液、皮脂和盯睛中被检出。

口服酮康唑渗入脑脊液是困难的，但它比静脉给药的霉可乃除的渗透性优越。

蛋白结合 血浆蛋白主要与白蛋白的结合率约为99%。在血液中药物的15%分布到血细胞，84%与血浆蛋白结合，1%在血浆液中未结合。

代谢 吸收后酮康唑广泛地代谢为许多代谢物。主要途径是通过：咪唑环和哌嗪环的氧化与降解作用、氧化O-脱烷基化作用和芳族的羟基化作用。

在接受口服酮康唑28周200mg/天的30个病人中，血浆酮康唑浓度仍然稳定在3~5 $\mu\text{g/ml}$ 范围内，病人间几无差异，可以认为不存在肝微粒体酶诱导作用。

排泄 在3个禁食志愿者中研究了酮康

唑的排泄，每个接受口服3H-酮康唑2.5mg/kg的胶囊剂。4天后，排泄酮康唑剂量的70%：13%在尿中和57%在粪便中。原形药物尿中排泄占2~4%，粪便中放射活性占20~65%。

半衰期 酮康唑血浆水平的衰退是二相性的，最初的快速消除相半衰期为1.44~2.21小时，接着较慢的消除相半衰期范围为6.5~9.6小时。

药物动力学的临床意义

药物动力学的数据对临床的主要意义是酮康唑吸收与抑制胃分泌如抗酸剂、抗胆碱能剂、H₂-一阻滞剂药物并用之间的相互作用。同样，在进餐时服用可增加酮康唑的吸收，这在临床应用上具有重要意义。

其他资料

分子式 $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{C}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$

分子量 531.4

剂型成分 关于赋形剂、防腐剂、抗氧化剂等大部分情报是保密的，如果需要可向厂商联系。

产品鉴别 白色、圆形、扁平、边缘倾斜、对半刻痕片剂，在刻痕面作K/200记号。

(参考文献19篇，略)

[AJP《澳大利亚药理学杂志》，64

(760)：477~480，1983(英文)]

吕永镇译 张紫副校

· 文摘 ·

安定与美散痛

据用美散痛维持治疗的病人说：美散痛与安定联合用药可诱导一种类似阿片麻醉的异常欣快感，这就促使对安定可能影响美散痛处置问题进行了研究。

4名用美散痛维持治疗的受试者口服安定(0.3mg/kg)共9天，采集血样和尿样，并分析美散痛及其主要代谢产物的浓度。在实验期间，病人定时回答了主观感觉的症状。

结果表明，当并用安定的几天里受试者是安静的，而且对他们白天的活动并无明显的妨碍。作者在总结时指出：“我们发现安定与美散痛之间没有药物动力学或药效学的相互作用，所以我们的结论是，美散痛并非由于与安定的相互作用而增加其效应”。

[AJP《澳大利亚药理学杂志》，64(760)：481，1983(英文)]

周龙祥译 苏开仲校