

侵袭性真菌感染(IFI)的治疗

——棘白菌素类vs唑类抗真菌药物的选择

中山大学肿瘤医院ICU
赵擎宇

主要内容

作用机制与安全性

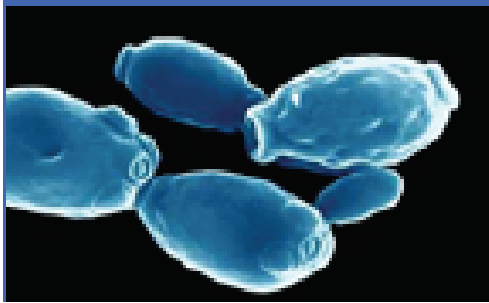
化学结构与抗真菌活性

作用机制与抗真菌活性

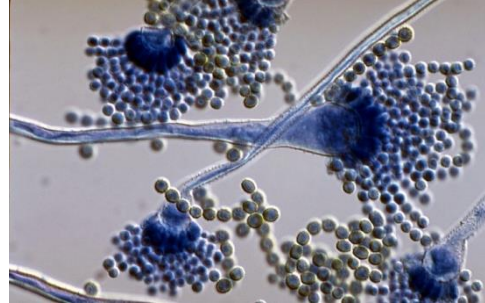
组织浓度与抗真菌作用

棘白素类vs.唑类抗真菌治疗

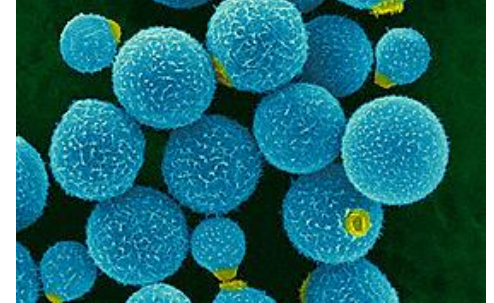
常见致病真菌



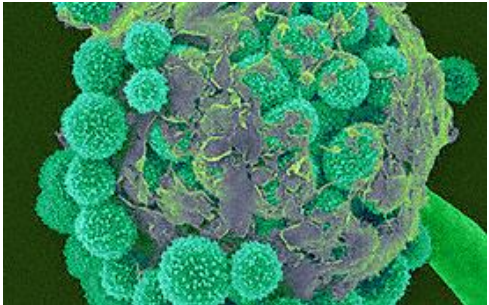
念珠菌属



曲霉菌属



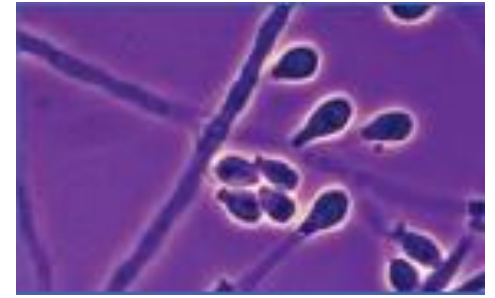
隐球菌属



毛霉菌属



镰刀菌属



足放线菌属

侵袭性真菌感染已越来越常见

➤ 发病率增加：易感人群增加

- 骨髓和实体器官移植
- 肿瘤化疗
- 侵袭性技术如各种留置导管
- 肠外应用
- 广谱抗生素、糖皮质激素和免疫抑制剂
- 支持技术使原来致死性疾病或早产儿存活
- HIV/AIDS流行

➤ 检测或诊断技术提高

- 肺真菌感染：CT、支气管镜与肺活检
- 血清抗原，PCR...

➤ 接触真菌机会增加？

- 中央空调系统、旧房改建装修（普通人群真菌感染）

国外近年陆续出台相关指南

- 2002年 EORTC/MSG 侵袭性真菌病定义
- 2006年 FUNGINOS 成人侵袭性真菌病治疗建议
- 2008年 EORTC/ MSG 侵袭性真菌病修订定义
IDSA 曲霉病诊断指南
- 2009年 IDSA 念珠菌病诊断指南
- 2011年 ATS 成人肺部真菌感染治疗指南
-
- 2016 IDSA.....

近年国内的侵袭性真菌诊治指南

- 2006年 侵袭性肺部真菌感染诊断标准与治疗原则（草案）
- 2007年 重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南
- 2007年 肺真菌病诊断和治疗专家共识
- 2009年 儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南
-

抗真菌药物分类

作用位点	类别	药物		作用机制
真菌细胞膜	多烯类	两性霉素B 制霉菌素 多马霉素		- 结合真菌细胞膜麦角固醇，导致细胞膜去极化，对蛋白质和一、二价阳离子通透性增加，导致真菌细胞死亡 - 直接导致真菌细胞氧化损伤
	唑类	咪唑类： 酮康唑 克霉唑 益康唑 咪康唑 奥昔康唑 硫康唑 噻康唑	三唑类（一代）： 氟康唑 伊曲康唑 三唑类（二代）： 伏立康唑 泊沙康唑	抑制CYP3A依赖性酶14α-固醇去甲基化酶作用，从而抑制真菌细胞膜麦角固醇的生物合成，使得麦角固醇缺乏，而毒性中间产物14α-甲基固醇蓄积，导致细胞膜通透性增强和生长抑制
	烯丙胺类	阿莫罗芬 布替萘芬 萘替芬 特比萘芬		唑类药物也可抑制哺乳动物细胞CYP450系统依赖性染色体合成和药物代谢，因此常与其他药物发生临床相关的药物间相互作用
真菌细胞壁	棘白菌素类	卡泊芬净 米卡芬净 阿尼芬净		通过抑制1,3-β葡聚糖合成酶，抑制真菌细胞壁合成。抑制该酶可导致真菌细胞壁葡聚糖聚合物缺乏，从而不能对抗渗透压力
DNA/RNA合成	抗代谢药	5-氟胞嘧啶（5-FU）		可通过胞嘧啶透酶转运进入真菌细胞，在胞浆中经胞嘧啶脱氨酶转化生成5-氟尿嘧啶（5-FU），5-FU可抑制真菌RNA和DNA合成
其他	其他类	灰黄霉素		通过阻断有丝分裂纺锤体形成，抑制真菌细胞有丝分裂

常用抗真菌药物作用位点与安全性总结

抗真菌药物	作用位点	结论
两性霉素B	细胞膜： 麦角固醇	人体细胞膜上有胆固醇，两性霉素B对真菌固醇和胆固醇的鉴别力较差，抗真菌机制存在一定安全性隐患问题
伏立康唑 氟康唑 伊曲康唑	细胞内： 细胞膜重要成分麦角固醇合成途径上的14- α -固醇去甲基酶	人体无14- α -固醇去甲基酶，从抗真菌机制来说，是具有一定安全性的。
卡泊芬净 米卡芬净	细胞膜： $\beta(1,3)$ 葡聚糖合成酶（合成细胞壁重要成分 $\beta(1,3)$ 葡聚糖）	人体无 $\beta(1,3)$ 葡聚糖合成酶，从抗真菌机制来说，是具有一定安全性的。

常见抗真菌药物组织浓度比较

	伏立康唑	伊曲康唑	卡泊芬净	米卡芬净
肺浓度/血浆浓度	11	2~3	1 (动物)	无数据
脑组织浓度/血浆浓度	2~3	无数据	0.06 (动物)	无数据
脑脊液浓度/血浆浓度	0.5	极少	极少	极少

研究显示，伏立康唑在肺泡上皮衬液中的浓度可达血浓度的**11倍**，**肺泡上皮衬液**可以代表**肺组织浓度**吗？

1. 威凡说明书，大扶康说明书，斯皮仁诺说明书，科赛斯说明书，米开民说明书
2. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Nov. 1997, p. 2339–2344.
3. 汪复，张婴元。实用抗感染治疗学（第一版）

三唑类药物预防IFD适应症情况⁶⁻⁹

	氟康唑 ^{6,22}	伊曲康唑 ⁸	伏立康唑 ⁷	泊沙康唑 ⁹
预防治疗适应症	√	√	×	√
适应症	➤ 对接受化疗或放疗而容易发生真菌感染的白血病患者及其他恶性肿瘤患者，可用本品进行预防治疗	➤ 对血液系统肿瘤、骨髓移植患者和预期发生中性粒细胞减少症（亦即 <500细胞/μl）的患者，可预防深部真菌感染的发生		➤ 预防侵袭性曲霉菌和念珠菌感染

6.氟康唑胶囊说明书(2015-2-9) 7.伏立康唑片说明书(2015-1-26) 8.伊曲康唑口服液说明书(2014-10--22)

9.泊沙康唑口服混悬液说明书（2015-2-3）

三唑类药物的用法用量特点^{6-9,22}

	氟康唑 ^{6,22}	伊曲康唑 ⁸	伏立康唑 ⁷	泊沙康唑 ⁹
口服 / 静脉	胶囊： ➤ 预防恶性肿瘤患者发生真菌感染，在患者接受化疗或放疗时，可每日1次口服本品50mg 注射液： ➤ 用于预防念珠菌病的推荐剂量范围为50-400mg,每日1次，所用剂量可根据患者发生真菌感染的危险程度而定	口服液： ➤ 为达到最佳吸收，不应与食物同服，服药后至少1小时内不要进食 ➤ 预防真菌感染：每日5mg/kg,分2次服用	➤ 薄膜衣片应至少在饭前1小时或者饭后1小时后服用 ➤ 口服和静脉滴注两种给药方法可以互换 ➤ 药物治疗前或治疗期间应监测血电解质	口服悬液： ➤ 预防侵袭性真菌感染：200mg（5ml），每日3次 ➤ 疗程根据中性粒细胞减少症或免疫抑制的恢复程度而定 ➤ 建议摄食或摄入营养液后服用

6.氟康唑胶囊说明书(2015-2-9) 7.伏立康唑片说明书(2015-1-26) 8.伊曲康唑口服液说明书(2014-10--22)

9.泊沙康唑口服混悬液说明书（2015-2-3） 22.氟康唑氯化钠注射液说明书（2014-10-10）

三唑类药物的特殊人群用药情况⁶⁻⁹

特殊人群	氟康唑 ⁶	伊曲康唑 ⁸	伏立康唑 ⁷	泊沙康唑 ⁹
肝功能损害患者	慎用	慎用	- 轻度至中度肝硬化患者维持剂量减半 密切监测毒性反应	无需调整剂量
肾功能损害患者	按肌酐清除率 调整给药时间间隔或每日剂量 （包括儿童）	慎用	无需调整剂量	- 轻度至中度患者无需调整剂量 - 重度患者出现的突破性真菌感染进行密切监测
儿童	必须使用时不同年龄推荐 剂量不同 （16岁以下儿童使用资料有限）	尚无预防治疗的有效性数据	尚未在2岁以下儿童患者中评估	尚未确定在13岁以下儿童患者中的安全性和有效性
老年人	- 无肾功能损伤者，采用成人的正常剂量 肾功能损伤者调整给药方案	资料有限，只有潜在益处大于风险时，方可使用	无需调整剂量	无需调整剂量

^ 氟康唑胶囊说明书(2015-2-9) 7.伏立康唑片说明书(2015-1-26) 8.伊曲康唑口服液说明书(2014-10--22)

Confidential 泊沙康唑口服混悬液说明书（2015-2-3）



权威指南： 高级别推荐泊沙康唑用于IFI的预防治疗²⁸⁻³²

指南	高危人群	氟康唑	伊曲康唑	伏立康唑	泊沙康唑
ECIL-3指南 ²⁸	白血病患者，诱导化疗	CI	CI	——	AI
	allo-HSCT + GVHD	CI	BI	暂定为AI	AI
2008IDSA曲霉病临床治疗实践指南 ²⁹	AML或MDS*； HSCT+GVHD*	——	BI	——	AI
2009IDSA念珠菌临床治疗实践指南 ³⁰	化疗诱导的中性粒细胞减少	AI	替代用药	——	AI
	HSCT+中性粒细胞减少	AI	——	——	AI
2010IDSA中性粒细胞减少肿瘤患者抗菌药物应用临床实践指南 ³¹	HSCT#；急性白血病患者 化疗诱导期#	AI	AI	AI	AI
2016NCCN指南 ³²	MDS /AML (中性粒细胞减少)	2B类	——	2B类	1类
	GVHD	——	——	2B类	1类

*侵袭性曲霉菌感染的高危患者；#侵袭性念珠菌感染高危患者

28.Maertens J, et al. Bone Marrow Transplant. 2011;46(5):709-18

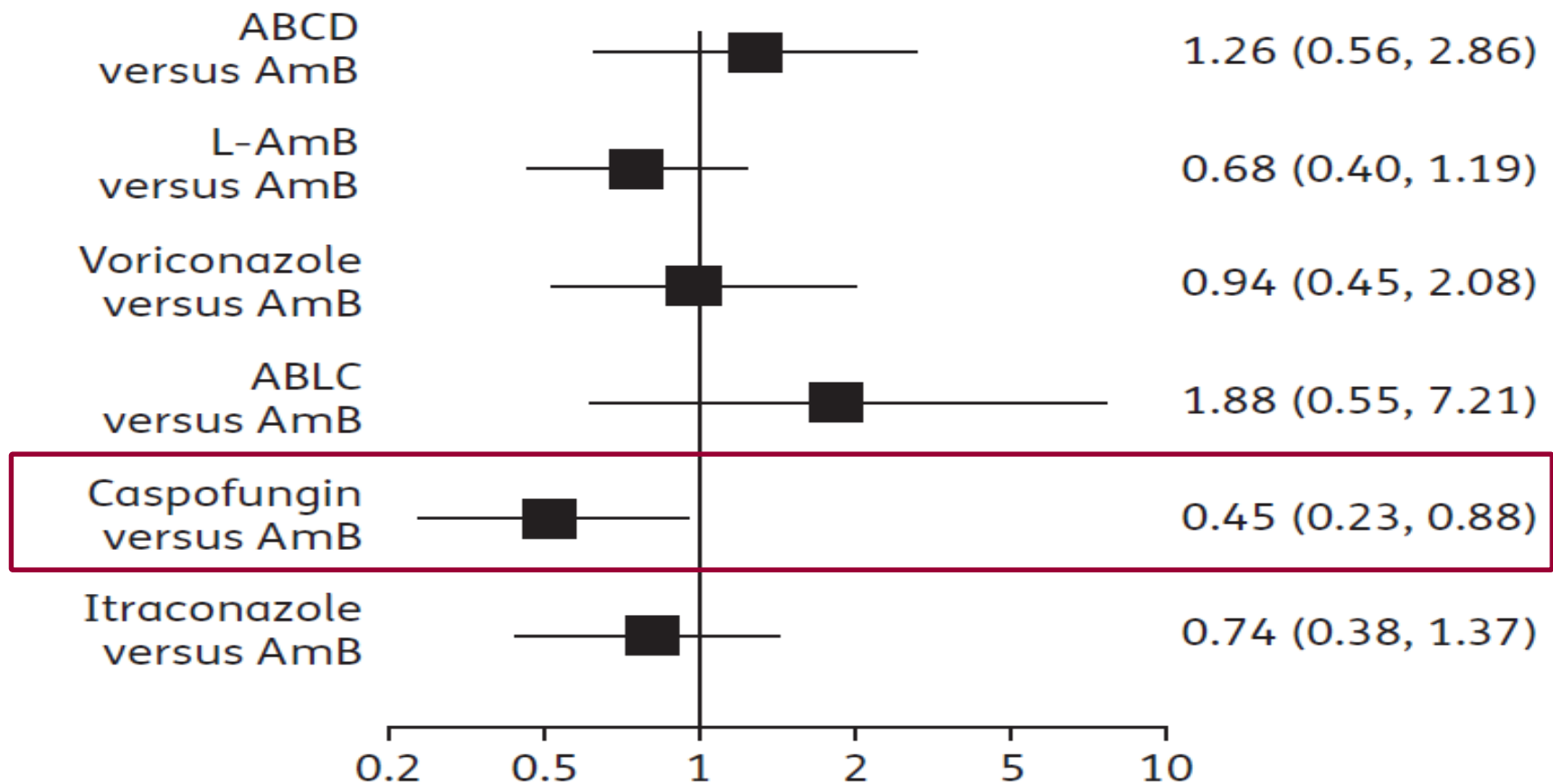
29.Walsh TJ, et al. Clin Infect Dis. 2008;46(3):327-60

30.Pappas PG, et al. Clin Infect Dis. 2009;48(5):503-35

31.Freifeld AG, et al. Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56-93

：CN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections (Version 2.2015)

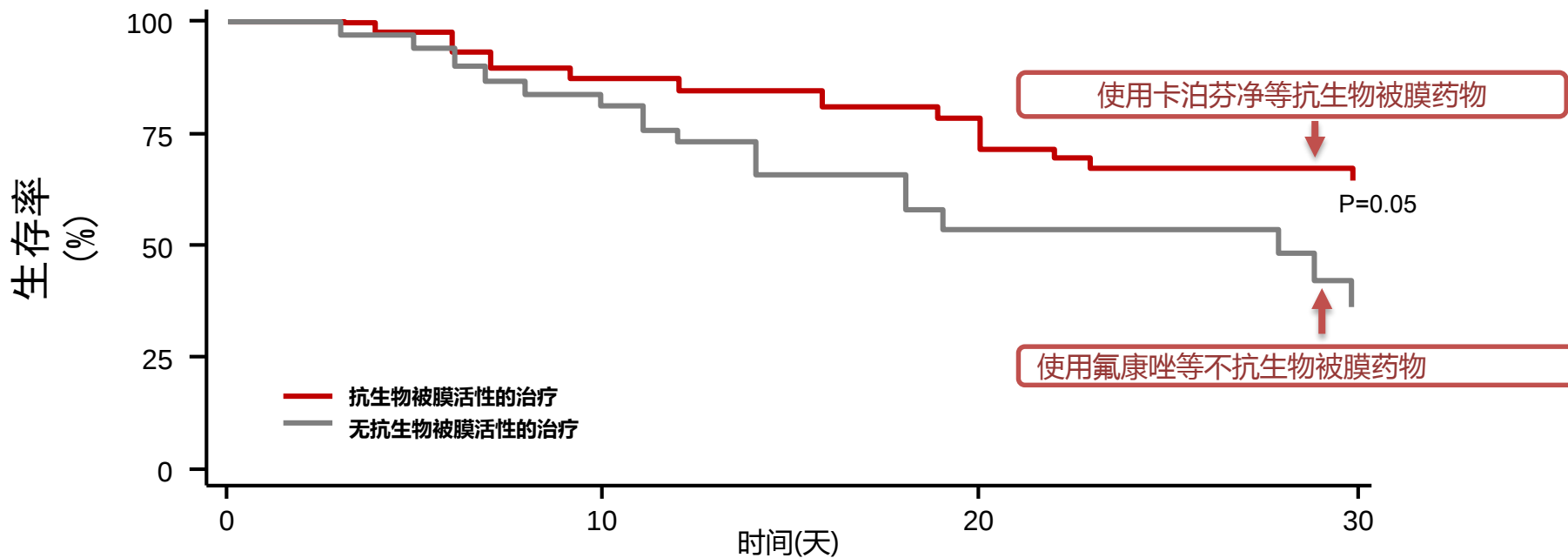
卡泊芬净可显著增加患者生存期的获益



OR>1代表AmB获益

体内：产生物被膜的念珠菌血症患者使用卡泊芬净等抗生物被膜药物生存率高于使用氟康唑等不抗生物被膜药物

念珠菌血症患者使用不同抗真菌药的生存曲线



研究者确定了207例CBSI患者，其中84例产生物膜念珠菌血症患者和123例非产生物膜念珠菌血症患者。其中包含一项病例对照研究来确定风险因素和一项队列研究来分析预后。

注：卡泊芬净是有抗生物膜活性的真菌药物，氟康唑是无抗生物膜活性的药物

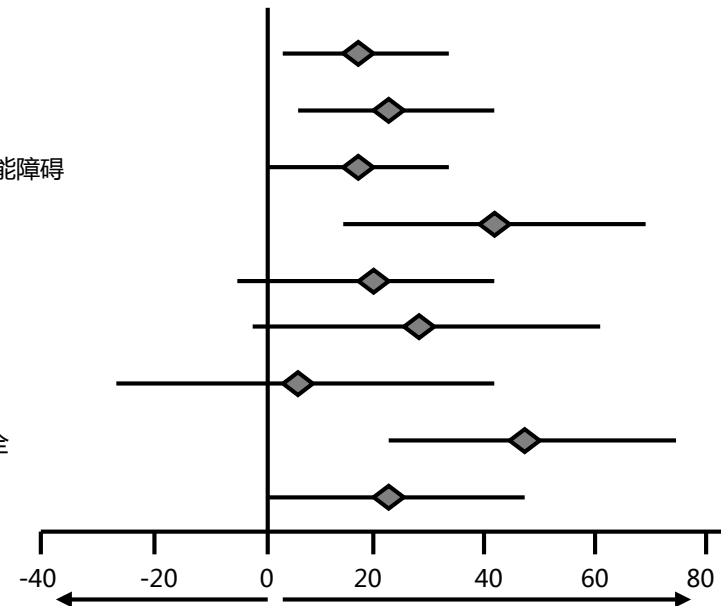
一项前瞻性、随机、双盲临床试验表明： 棘白菌素对严重念珠菌脓毒症患者疗效显著优于氟康唑

在严重感染的患者和各类不同的亚人群中治疗结束时不同的缓解情况

绝对百分比区别治疗
(95% CI)

严重脓毒症合并
单个或多个器官
障碍

中重度的疾病
APACHE-II 评分 ≥ 15
严重脓毒症 合并一个器官功能障碍
呼吸功能障碍
肾脏功能障碍
肝脏功能障碍
心血管功能障碍
严重脓毒症和多脏器功能不全
ICU治疗



氟康唑更好

棘白菌素更好

对源自一项既往发表的前瞻性、随机、双盲临床试验的数据进行二次分析；比较了氟康唑与棘白菌素治疗侵袭性念珠菌病和念珠菌血症的疗效。在静脉治疗结束时比较整体缓解率(主要终点)，并在14天和28天时比较全因死亡率。

棘白菌素对非白念珠菌属和曲霉属具有好的抗菌活性

	白色念珠菌属	非白色念珠菌属				曲霉属		
	白色念珠菌	近平滑念珠菌	热带念珠菌	光滑念珠菌	克柔氏念珠菌	烟曲霉	黄曲霉	土曲霉
棘白菌素	+++	++	+++	+++	+++	++	++	++
氟康唑	+++	+++	+++	±	-	-	-	-

-无活性
±可能有活性
+ 有活性，三线治疗（至少临床有效）
++ 有活性，二线用药（临床疗效稍差）
+++ 有活性，一线用药（临床通常有效）

ECIL-3推荐卡泊芬净用于经验性治疗的等级为A I级

药 物	推荐级别	证据级别
卡泊芬净	A ¹	I
伏立康唑	B ^{1,2,3}	I
米卡芬净	B	II
伊曲康唑	B	I
两性霉素B	B ⁴	I
L-AmB	A	I
ABLC	B	I
ABCD	B	I

1. 对毛霉菌无抗菌活性；
2. 由于与脂质体两性霉素B的比较未达到10%的非劣效界值，因此伏立康唑的经验性治疗适应证未得到FDA批准。
3. 对于接受同类药物进行预防的患者而言，唑类继续用于经验性治疗持续发热的治疗活性可能有限；
4. 两性霉素B经验性治疗的作用推荐为B级，而其安全性推荐为D级。

ABLC，两性霉素B脂质体复合物； ABCD，两性霉素B胶质分散体。

卡泊芬净——SFDA批准具有中性粒细胞减少伴发热患者的**经验性治疗适应症**的药物

	卡泊芬净	米卡芬净	伏立康唑
中华人民共和国药典临床用药须知（2010版）	本品适用于成人患者和儿童患者（三个月及三个月以上）： ①经验性治疗中性粒细胞减少、伴发热病人的可疑真菌感染 ②治疗对其它治疗无效或不能耐受的侵袭性曲霉菌病。	由曲霉菌和念珠菌引起的下列感染: 真菌血症, 呼吸道真菌病, 胃肠道真菌病。	本品是一种广谱的三唑类抗真菌药，其适应症如下： ①治疗侵袭性曲霉病。 ②治疗非中性粒细胞减少患者的念珠菌血症。 ③治疗对氟康唑耐药的念珠菌引起的严重侵袭性感染（包括克柔念珠菌）。 ④治疗由足放线病菌属和镰刀菌属引起的严重感染。 ⑤本品应主要用于治疗患有进展性、可能威胁生命的感染的患者。

卡泊芬净被IDSA指南一线推荐用于念珠菌血症治疗

感染类型		治疗	
		卡泊芬净	伏立康唑
念珠菌血症	非粒缺患者	推荐棘白菌素类作为首选治疗(卡泊芬净 70mg 首剂,随后50 mg/d qd) (强推荐高级别)	伏立康唑对于氟康唑作为初始治疗没有优势 (强推荐中级别) 。伏立康唑被推荐用于克柔氏念珠菌引起念珠菌血症的降阶梯口服治疗 (强推荐低级别)
	粒缺患者	推荐棘白菌素类作为初始治疗(卡泊芬净 70mg 首剂,随后50 mg/d qd) (强推荐中级别)	如有覆盖额外霉菌的强烈需求，可选用伏立康唑 (弱推荐低级别)
经验性抗念珠菌治疗	非粒缺患者	推荐棘白菌素类进行经验性抗真菌治疗 (强推荐中级别)	

Pappas PG, Kauffman CA, et al. Clin Infect Dis. 2016 Feb 15;62(4):e1-e50.

2016 IDSA 念珠指南：非粒缺念珠菌血症患者如何治疗

2009 IDSA

棘白菌素(A- I)
氟康唑 (A- I)

AmB-D
AmB脂质剂型

2016

起始治疗

**棘白菌素
(强推荐；高级别证据)**

卡泊芬净 (负荷剂量70mg , 50mg/d维持)
米卡芬净 (100mg/d)
阿尼芬净 (负荷剂量200mg , 100mg/d维持)

**起始治疗
替代选择**

**氟康唑；AmB脂质剂型 (强
推荐；
高级别证据)**

氟康唑 (负荷剂量800mg , 或12mg/kg
； 400mg/d维持或6mg/kg)
AmB脂质剂型 (3-5mg/kg/d)

2016 IDSA 念珠指南：非粒缺念珠菌血症患者如何治疗

2009

棘白菌素
/AmB

氟康唑或
伏立康唑

临床稳定、
氟康唑敏感

临床改善，血
培养
转阴

氟康唑

氟康唑
或伏立康唑

**序贯治
疗时机**

药物选择

2016

临床稳定、重复血培
养阴性、氟康唑/伏立康唑敏感
通常起始治疗5-7天

氟康唑或伏立康唑
(强推荐，中级别证据)

伏立康唑 负荷剂量400mgq12h (6mg/kg) , 200mgq12h维持
(3mg/kg)

卡泊芬净唯一SFDA获准用于儿童 真菌感染经验性治疗的棘白菌素类药物³



-----INDICATIONS AND USAGE-----
CANCIDAS is an echinocandin antifungal drug indicated in adults and pediatric patients (3 months and older) for:

- Empirical therapy for presumed fungal infections in febrile, neutropenic patients. (1)
- Treatment of candidemia and the following *Candida* infections: intra-abdominal abscesses, peritonitis and pleural space infections. (1)
- Treatment of esophageal candidiasis. (1)
- Treatment of invasive aspergillosis in patients who are refractory to or intolerant of other therapies (e.g., amphotericin B, lipid formulations of amphotericin B, itraconazole). (1)

SFDA批准的适应症		
	经验性治疗	适用于3个月-17岁儿童
科赛斯® (卡泊芬净) ⁴	有	有
米卡芬净 ⁶	无	无
氟康唑 ⁷	有	有
伏立康唑 ⁸	无	无
伊曲康唑 ⁹	有	无
两性霉素B ¹⁰	无	有
脂质体两性霉素B ¹¹	无	无



[适应症]

本品适用于成人患者和儿童患者（三个月及三个月以上）：

- 经验性治疗中性粒细胞减少、伴发热病人的可疑真菌感染
- 治疗对其它治疗无效或不能耐受的侵袭性曲霉菌病。

1.Garnock-Jones KP, et al. *Pediatr Drugs* 2009;11(4):259-69.; 2. MSD-WPC US *cancidas_pi*; 3. MSD-LPC 2010.

卡泊芬净与伏立康唑的差异总结

比较内容	卡泊芬净	伏立康唑
对念珠菌耐药性	1、对产生物被膜念珠菌活性高 ³	1、对产生物被膜念珠菌活性低 ^{2,3}
经验性治疗粒减伴发热患者的生存率	卡泊芬净经验性治疗生存率显著优于伏立康唑 ⁴	
侵袭性念珠菌病患者的生存率	棘白菌素类比多烯类或三唑类药物治疗的生存率显著提高 ⁵	
安全性	1、仅为细胞色素P450的弱底物，药物相互作用少； 2、无需对肾功能受损患者进行剂量调整 ⁷	1、通过细胞色素P450同工酶代谢，药物相互作用多 ⁸ ； 2、中至重度肾功能不全患者宜选用口服给药(可能发生赋形剂SBECD蓄积。除非应用静脉制剂的利大于弊，否则应选用口服给药) ⁸
是否需要血药浓度监测	说明书建议对肝功能异常患者进行监测。 ⁷	血药浓度存在较大差异 ⁶ 建议监测血药浓度 ⁸
指南推荐	1、ECIL-4指南AI级推荐 ¹⁷ 2、IDSA2016的指南针对念珠菌血症患者和经验性抗念珠菌病治疗患者，作为强推荐	1、ECIL-4指南AI级推荐，但不推荐于有唑类预防史的患者 ¹⁷ 2、IDSA2016年的指南针对粒缺念珠菌症患者，作为弱推荐

2. Nweze EI, et al. J Antimicrob Chemother. 2012, 67(1):149-53.;3. Katragkou A, Chatzimoschou A, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Jan;52(1):357-60. ;4. Freemantle N, et al. J Antimicrob Chemother. 2011, 66 Suppl 1:i25-35.;5. Andes DR, et al. Clin Infect Dis. 2012, 54(8):1110-1122.;6. Pascual A, et al. Clinical Infectious Diseases 2008; 46:201–11;7.卡泊芬净说明书； 8. 伏立康唑说明书;16. Pappas PG, et al. Clin Infect Dis. 2009, 48(5):503-35;17. Herbrecht R, Fluückinger U, et al. Antifungal therapy in leukemia patients guidelines update ECIL-4.

第41版桑福德抗微生物治疗指南(热病指南)

—体外抗菌活性（念珠菌和隐球菌）

微生物	抗真菌药物				
	氟康唑	伊曲康唑	伏立康唑	棘白菌素类	两性霉素B
白色念珠菌	+++	+++	+++	+++	+++
光滑念珠菌	±	±	+	+++	++
热带念珠菌	+++	+++	+++	+++	+++
近平滑念珠菌	+++	+++	+++	++(MIC高)	+++
克柔念珠菌	-	+	++	+++	++
季也蒙念珠菌	+++	+++	+++	++(MIC高)	++
葡萄牙念珠菌	+	+	++	++	++
新型隐球菌	+++	+	+++	-	+++

-无活性；±可能有活性；+有活性，作三线用药（至少临床有效）

++有活性，二线用药（临床作用稍差）；+++有活性，一线用药（临床常常有效）

- 伏立康唑对光滑、克柔、葡萄牙念珠菌以及新型隐球菌的体外抗菌活性优于伊曲康唑，对近平滑、季也蒙念珠菌的体外活性优于棘白菌素类
- 而棘白菌素类对光滑念珠菌体外活性最强

第41版桑福德抗微生物治疗指南(热病指南)

—体外抗菌活性（曲霉菌和其它霉菌）

微生物	抗真菌药物			
	伊曲康唑	伏立康唑	棘白菌素类	两性霉素B
烟曲霉	++	+++	++	++
黄曲霉	++	+++	++	++(MIC高)
土曲霉	++	+++	++	-
镰刀菌属	±	++	-	++ (脂质剂型)
足放线病菌： 尖端赛多孢子菌	-	+++	±/--	±/--
多产赛多孢子菌	-	±	-	±/--

-无活性；±可能有活性；+有活性，作三线用药（至少临床有效）

++有活性，二线用药（临床作用稍差）；+++有活性，一线用药（临床常常有效）

在上述药物中，伏立康唑对**曲霉菌**拥有最强的体外抗菌活性

“/--”表示第41版改动的部分

第41版桑福德抗微生物治疗指南

(热病指南)-真菌抗菌谱

表4. 常见抗深部真菌药物体外抗菌谱*

伏立康唑
伊曲康唑
两性霉素B
卡泊芬净

烟曲霉	黄曲霉	土曲霉	白色念珠菌	光滑念珠菌	热带念珠菌	近平滑念珠菌	克柔念珠菌	新型隐球菌	组织胞浆菌	粗球孢子菌	皮炎芽生菌	镰刀菌	足放线菌
曲霉属			念珠菌属				隐球菌属			其它			

* 汪复，张婴元。实用抗感染治疗学（第一版）

第41版桑福德抗微生物治疗指南(热病指南)-曲霉病治疗建议

疾病	治疗建议		评论
	首选	可选	
侵袭性肺曲霉病	伏立康唑（6mg/kg IV q12h×1天，继以4mg/kg q12h；口服剂量为200mg q12h）	脂质体两性霉素B (3–5 mg/kg/day IV),两性霉素B脂质体复合物(5 mg/kg /day IV), 卡泊芬净 (70 mg day 1 IV继以50mg /day IV), 米卡芬净(IV 100–150 mg/day; 剂量未定),泊沙康唑 (200 mg QID起始，病情稳定后400 mg BID PO), 伊曲康唑(剂量取决于剂型)	由于缺乏临床数据支持，不建议常规使用联合治疗；对个体病人可考虑联用或换用另一种药物作挽救治疗；儿科病人伏立康唑剂量为5~7mg/kg IV q12h，卡泊芬净为50mg/m ² /天；阿尼芬净临床经验有限；泊沙康唑在儿科病人的剂量为定；表3列出外科干预的指征

唑类药物水溶性低

赋形剂可提高水溶性，改善药物生物利用

唑类药物：

- 低水溶性
- 低生物利用度

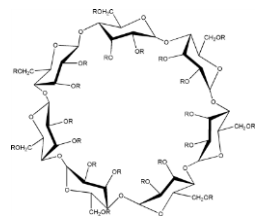
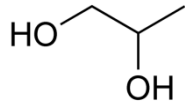
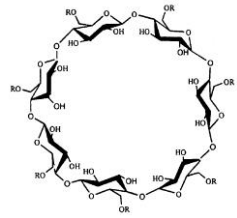
赋形剂提高水溶性
改善药物生物利用

- 对疗效产生负面影响
- 增加副作用发生
- 患者个体内与个体间药代动力学参数的变异

产生负面影响

唑类药物应用

常见唑类药物赋形剂

药物	赋形剂	简写	结构	分子量	备注
伏立康唑 (威凡®)	磺丁基-β-环糊精	SBECD		2163	另有3种已批准药物应用，20多种新药处于审批中
伏立康唑 (国产)	丙二醇	C ₃ H ₈ O ₂		76	仅中国应用 丙二醇广泛应用于作吸湿剂、抗冻剂、润滑剂、化妆品的溶剂和软化剂、制药行业作为一种廉价的增溶剂
伊曲康唑 (斯皮仁诺®)	羟丙基-β-环糊精	HPCD		1431	目前FDA仅批准该药物应用

伏立康唑和伊曲康唑是部分水溶性药物，赋形剂可增加其水溶性和在体内的稳定性

丙二醇的毒性（国内研究）

- 赵德化¹等研究发现，丙二醇为助溶剂的药物制剂，丙二醇本身也具有明显药理作用，并干扰其它药物的效果
- 丙二醇对中枢神经系统有一定影响，且可表现双向反应
- 丙二醇可增强安定的毒性，缩短氯胺酮的麻醉时间，拮抗咖啡因的毒性和戊四氮的致惊厥作用，明显延长和提高水合氯醛及氯丙嗪等中枢抑制药的睡眠时间和入睡率
- 丙二醇具有明显的中枢抑制效应，且在浓度为30%时，更为显著；浓度为15%似有一定兴奋作用。

黑框警告：斯皮仁诺

美国药监局（FDA）批准的斯皮仁诺注射液、口服液、胶囊说明书中
均在首页针对充血性心力衰竭进行了黑框警告

SPORANOX[®]
(itraconazole)
INJECTION

SPORANOX[®]
(itraconazole)
Oral Solution

SPORANOX[®]
(ITRACONAZOLE)
CAPSULES

Congestive Heart Failure: When itraconazole was administered intravenously to dogs and healthy human volunteers, negative inotropic effects were seen. If signs or symptoms of congestive heart failure occur during administration of SPORANOX[®] (itraconazole) Injection, continued SPORANOX[®] use should be reassessed. (See CLINICAL PHARMACOLOGY: Special Populations, CONTRAINDICATIONS, WARNINGS, PRECAUTIONS: Drug Interactions and ADVERSE REACTIONS: Post-marketing Experience for more information.)

Drug Interactions: Coadministration of cisapride, pimozide, quinidine, dofetilide, or levacetylmethadol (levomethadyl) with SPORANOX[®] (itraconazole) Capsules, Injection or Oral Solution is contraindicated. SPORANOX[®], a potent cytochrome P450 3A4 isoenzyme system (CYP3A4) inhibitor, may increase plasma concentrations of drugs metabolized by this pathway. Serious cardiovascular events, including QT prolongation, torsades de pointes, ventricular tachycardia, cardiac arrest, and/or sudden death have occurred in patients using cisapride, pimozide, levacetylmethadol (levomethadyl), or quinidine concomitantly with SPORANOX[®] and/or other CYP3A4 inhibitors. (See CONTRAINDICATIONS, WARNINGS, and PRECAUTIONS: Drug Interactions for more information.)

参考资料：FDA批准的斯皮仁诺注射液、口服液、胶囊说明书

米卡芬净欧洲说明书中关于肝脏的“黑框”警告

4.4 Special warnings and precautions for use

Hepatic effects:

The development of foci of altered hepatocytes (FAH) and hepatocellular tumours after a treatment period of 3 months or longer were observed in rats. The assumed threshold for tumour development in rats is approximately in the range of clinical exposure. The relevance of this finding for the therapeutic use in patients can not be excluded. Liver function should be carefully monitored during micafungin treatment. To minimise the risk of adaptive regeneration and potentially subsequent liver tumour formation, early discontinuation in the presence of significant and persistent elevation of ALT/AST is recommended. Micafungin treatment should be conducted on a careful risk/benefit basis, particularly in patients having severe liver function impairment or chronic liver diseases known to represent preneoplastic conditions, such as advanced liver fibrosis, cirrhosis, viral hepatitis, neonatal liver disease or congenital enzyme defects, or receiving a concomitant therapy including hepatotoxic and/or genotoxic properties.

Micafungin treatment was associated with significant impairment of liver function (increase of ALT, AST or total bilirubin > 3 times ULN) in both healthy volunteers and patients. In some patients more severe hepatic dysfunction, hepatitis, or hepatic failure including fatal cases have been reported. Paediatric patients < 1 year of age might be more prone to liver injury (see section 4.8).

摘自米卡芬净的欧洲说明书

使用米卡芬净时，应密切监测肝
功能变化。

为减少适应性肝细胞再生和潜在肝肿瘤形成的可能性，建议在出现显著而持续的ALT/AST升高时，尽早停药

总 结

- 多烯类作用于细胞膜的麦角固醇（结构类似胆固醇），唑类作用于胞内与麦角固醇生成有关的酶，棘白菌素类作用于细胞膜上的与细胞壁生成有关的酶，其安全性与不良反应与作用机制有关，后二者更安全
- 棘白菌素作用可有效切断曲霉菌的菌丝，但不能降低真菌总负荷，对于霉菌的清除依赖机体的免疫力
- 唑类间有交叉耐药现象，伏立康唑抗菌谱广，特别适应于曲霉菌肺部感染，泊沙康唑预防治疗效果好
- 伏立康唑区别于第一代三唑类的独特分子结构，使其体外抗真菌活性大大加强，赋形剂存在安全隐患（SBECD更安全），在多种组织器官尤其是肺细胞内外均高浓度分布
- 棘白菌素安全性可靠，对于非白念的念珠菌感染疗效好，被推荐用于粒细胞减少症、导管血流感染、儿童感染等。