

药物分析 抗真菌药：咪唑类药师资格考试 PDF转换可能丢失
图片或格式，建议阅读原文

https://www.100test.com/kao_ti2020/535/2021_2022__E8_8D_AF_E7_89_A9_E5_88_86_E6_c23_535645.htm [概述] 咪唑类

(imidazoles) 为合成的抗真菌药。抗菌作用与两性霉素相似，它能选择性抑制真菌细胞色素P-450依赖性的14- α -去甲基酶，使14- α -甲基固醇蓄积，细胞膜麦角固醇不能合成，使细胞膜通透性改变，导致胞内重要物质丢失而使真菌死亡。咪唑类抗真菌药物是目前临床上最常用的一类治疗真菌感染的药物，临床应用最广泛。从其化学结构上可以看出，在其1位取代咪唑部分为该类药物抗真菌活性所必需，并由此可以演变出各种不同类型的咪唑及三唑类抗真菌药物。咪唑类抗真菌类药物最大的特点是使用方便、疗效肯定、不良反应相对较轻。咪唑类抗真菌药物在体内代谢稳定吸收良好，因此既可口服又可注射，对浅部真菌和深部真菌都有疗效。[适应症] 该类药物一直以驱虫谱广、杀虫作用强被广泛作为驱虫的一线药物使用，同时也用于治疗脱发和面部扁平疣，还试用于化疗后辅助治疗和一些自体免疫性疾病。咪康唑口服吸收较差，静脉使用可引起血栓性静脉炎，目前临床上已经较少用于静脉注射，而主要是局部用药治疗皮肤念珠菌病、念珠菌外阴阴道炎、体癣、股癣、足癣、花斑癣等。[禁忌] 对咪唑类药物过敏者禁用。[不良反应] 临床长期以来对其迟发性不良反应，尤其是对中枢神经系统的严重损害，未引起普遍关注。咪唑类驱虫药相继上市30年来，四咪唑(TMS，驱虫净)、左旋咪唑(LMS，驱虫清)、甲苯咪唑(MDZ，甲苯哒唑，安乐士)、丙硫咪唑(ADZ，阿苯哒唑，肠虫清)

导致的脑炎综合征、急性脱髓鞘脑炎、迟发性脑病均有大量、多组报道，其中以四咪唑和左旋咪唑为多。据1984～1998年期刊报道药品不良反应的病例统计，导致脑炎样反应的病例占其不良反应总数的91.82%。临床和CT表现符合急性脱髓鞘性脑病，脑活检病理改变为变态反应性多灶性出血性白质脑病。采用Wistar大鼠，以实验性过敏性脑脊髓炎（EAE）作为中枢性脱髓鞘脑病的动物模型，其实验结果也表明，左旋咪唑能明显促发中枢神经的免疫应答，诱发该病。[药物相互作用] 几种抗真菌药与其他药物相互作用情况及其处理方法 1.酮康唑、伊曲康唑或氟康唑与利福平合用时，由于利福平的酶诱导作用和咪唑类抗真菌药降低胃肠道吸收等综合因素，可使唑类药物的抗真菌感染血浓度作用均下降，特别是氟康唑的血浆浓度下降可低于酮康唑及伊曲康唑，同时也可使利福平的抗感染作用下降。临床最常用的处理方法是间隔服用利福平及咪唑类抗真菌药。若能监测咪唑类抗真菌药的血浆浓度则应尽可能地按实际情况调整咪唑类药物的剂量，如氟康唑与利福平合用时可间隔12h.与环孢素合用，因咪唑类药物有增加环孢素循环量的危险，故应密切监测肾功能，监测环孢素的血药浓度及血循环量，并注意调整剂量。 2.酮康唑：虽然目前临床应用逐步减少，但与乙醇合用或饮用烈性酒时，患者可出现面红、呕吐、发热、心动过速等双硫仑样作用，故应避免同时服用含乙醇的饮料和药物。与胃动力药西沙必利合用时，有增强室性心律失常的危险，特别是尖端扭转危险，故应禁止合用。与特非那定、阿司咪唑合用，因其可降低考，试大收集整理抗组胺药的肝脏代谢，也有增强室性心律失常的危险，特别是出现尖端扭转，故也应禁止合用。

与氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化铝等合用，因可增高胃内pH值降低酮康唑的吸收率，故应间隔2h以上分开服用。与异烟肼合用时，异烟肼可降低酮康唑的血浆浓度，故应至少间隔2h服用，并应监测酮康唑的血浆浓度，以保障疗效。与三唑仑、咪达唑仑合用，由于酮康唑可抑制其肝脏代谢，而使唑仑类药物血药浓度升高，应加强临床监护并降低其剂量；因为三唑仑的血药浓度升高更为明显，可增强其镇静作用，故应禁止与三唑仑合用。

3.伊曲康唑：与地高辛合用时，伊曲康唑可使地高辛排泄降低因而增加地高辛的血药浓度，引起患者恶心、呕吐、心律紊乱等，故应加强临床监护，必要时应监测心电图及地高辛血浓度并适当调整地高辛的剂量。与抗癫痫药卡马西平、苯巴比妥钠、苯妥英钠、扑米酮等合用时，上述药物可降低伊曲康唑的血药浓度及疗效，故应临床监护，必要时测伊曲康唑的血药浓度并尽可能地调整其剂量。与三唑仑、咪达唑仑合用，可因抑制其肝脏代谢，升高苯二氮卓类的药物血药浓度而明显增强其镇静作用，故对咪达唑仑不宜合用，对三唑仑应禁止合用。与西沙必利合用时，可增加室性心律失常尤其是尖端扭转的危险，应禁止合用。与华法林合用可降低肝脏对华法林的代谢，而增加华法林口服抗凝药的作用及出血危险，故应经常检测凝血因子含量及国际标准化比例。在用伊曲康唑期间或服用后均应调整其剂量。若与特非那定、阿司咪唑合用，则可降低抗组胺药的肝脏代谢而增加室性心律失常的危险，特别是尖端扭转，所以应禁止合用。

4.氟康唑：氟康唑可抑制苯妥英钠的肝脏代谢并使苯妥英钠的血药浓度升高至中毒值，故应密切监测苯妥英钠的血药浓度并在用氟康唑期间或停用后适当调整

其剂量。氟康唑也可抑制华法林的肝脏代谢，降低华法林的抗凝作用，增加出血危险，如需合用则应经常检测凝血因子含量及国际标准化比例；在服用氟康唑期间及停用一周之后，应适当调整华法林剂量。氟康唑与茶碱及氨茶碱等合用时，由于氟康唑可降低其清除率，故可升高其血浓度而出现过量的危险，故应加强监护并尽可能监测其浓度，在应用氟康唑期间及停用后，应调整其剂量。氟康唑与磺脲类降糖药合用，可使后者半衰期延长而发生低血糖，故应注意患者有出现低血糖的危险，加强血糖的自我监测，并在应用氟康唑期间调整磺脲类降糖药的剂量。 [代谢和排泄] 本类药物在肝脏代谢，主要经胆汁排出，在肾功能不全时不需改变剂量。 [合理使用] 重视药物的迟发反应，对药物进行再评价咪唑类药物所致的脑炎样反应是典型的药物迟发变态反应。由于服药后不立即发生，患者很难意识到而缺乏主诉，临床上不易被发现。所以必须重视药物使用后的再评价。 [临床应用] 目前临床上常用的咪唑类抗真菌药物主要有氟康唑、酮康唑、伊曲康唑、咪康唑和益康唑。酮康唑等芳乙基环状缩酮类化合物是治疗浅部真菌感染的首选药物，但对血脑屏障的穿透性较差，不适宜用于治疗真菌性脑膜炎，芳乙基环状缩酮类化合物对曲霉菌、毛霉菌或足分枝菌的抗菌作用不佳，因此在临床上不适用于治疗上述真菌感染。酮康唑的肝脏毒性较大，一般情况下停药后可逐步恢复，但近年来有多例引起严重肝毒性甚至死亡报道。因此临床应谨慎使用。益康唑的不良反应更为严重，因此临床仅仅作作为外用药物，如栓剂、喷雾剂和外用溶液。 [药理性能] 从药理机制看，咪唑类药物被认为是免疫刺激剂和免疫调节剂，能促进机体的细胞免疫和体

液免疫；以驱虫为目的用药时，部分自体免疫功能正常的患者，很可能激发机体的免疫应答，是临床不可忽视的。[毒副作用] 主要毒性为贫血、胃肠道反应、皮疹等。"#F8F8F8"
100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问
www.100test.com