

特比萘芬、伊曲康唑和氟康唑不良反应和药物相互作用评价

王爱平 李若瑜

(北京大学第一医院皮肤性病科, 北京 100034)

【摘要】 医生在应用特比萘芬、伊曲康唑或氟康唑治疗真菌病时,除了需要熟悉其药物的固有不良反应外,还应重视抗真菌药物和其他药物之间的相互作用,以确保患者用药安全有效。

【关键词】 特比萘芬;伊曲康唑;氟康唑;不良反应;药物相互作用

【中图分类号】 R 978.5 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1673-3827(2010)01-0044-04

特比萘芬、伊曲康唑、氟康唑是皮肤科常用的 3 种系统抗真菌药物,医生除了需要关注其药物固有不良反应外,还要重视患者的联合用药以及所用药物之间的相互作用。药物不良反应是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应,三要素缺一不可,必须同时满足才可鉴定为药品不良反应。药物相互作用是指某一种药物的作用由于其他药物或化学物质的存在而受到干扰,使该药的疗效发生变化或产生药物不良反应。表现多种多样,但归根结底其结果只有两种可能性,作用加强(表现为疗效提高或毒性加大)或作用减弱(表现为疗效降低或毒性减轻)。患者合用多种药物时,应力求避免因产生药物相互作用而导致其中某药的毒性加大和(或)疗效降低,此乃不良的药物相互作用。要特别注意以下严重不良反应:包括心脏意外(心跳骤停或心律失常),高血压危象,低血压休克,呼吸麻痹(呼吸中枢抑制或呼吸肌麻痹),惊厥,出血,低血糖昏迷,肝、肾、骨髓等实质性器官损害^[1]。药物在体内的转化主要是经肝细胞微粒体内的细胞色素 P450 酶(CYP450)代谢,人类有 50 多种功能性 CYP450 基因,但参与药物肝脏代谢的主要为 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 和 CYP3A4。抗真菌药物是一类比较容易影响其他药物代谢的药物^[2]。下面简要介绍这 3 种药物的不良反应和药物相互作用,以便临床医生能更好的为患者选择安全有效的抗真菌药物治疗真菌病。

1 特比萘芬(Terbinafine)

1.1 不良反应

发生率约 10.5%。最常见轻度胃肠道反应(4.9%),包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻、便秘、腹胀、食欲不振等。其次为皮肤反应(2.3%),主要包括荨麻疹、红斑、瘙痒;罕见多形红斑、环形红斑、固定药疹、中毒性表皮坏死松解症、Stevens-Johnson 综合征、急性泛发性发疹性脓疱病、脓疱型银屑病样皮疹、脱发、超敏综合征和血清病样反应等;还可以诱发某些疾病或使原发病加重,如银屑病、亚急性皮肤红斑狼疮、SLE、玫瑰糠疹。神经系统反应有头痛(1.2%)、头晕、感觉异常,可有 0.7% 的味觉紊乱(低体重、缺锌、有味觉丧失史、老年人、女性患者易感)。偶见中性粒细胞减少(1:40 万)或血小板减少(1:20 万),因此连续治疗 4~6 周以上时应监测全血细胞计数。罕见有绿视、前眼色素层炎和结膜炎、月经紊乱、血脂轻度升高、肌痛、关节痛、心律紊乱、充血性心力衰竭、肾功能化验一过性异常、性功能障碍^[3]。

Garcia Rodriguez 等^[4]对 General Practice Research 数据库中 1991~1996 年间 69 830 例 20~79 岁无肝病史的患者进行定群研究,结果显示特比萘芬肝损害的发生率为 2.5/10 万人。尽管如此,特比萘芬仍可导致少数人致死性肝损害。刘龙等^[5]综述了国内外报道的 40 例与该药有关的肝损害病例,男 13 例,女 27 例;年龄 24~75 岁;肝损害发生时间为服药开始后 5 d~18 周;临床类型为急性肝细胞性肝炎、胆汁淤积性肝炎及重型肝炎。有 3 例为肝衰竭,2 例并发血液异常反应;1 例出现自身免

疫性肝炎;1 例出现肝静脉闭塞病接受肝移植后死亡。特比萘芬肝损害机制可能和其抑制 CYP2D6 有关,也可能是其代谢产物特比萘芬烯丙基乙醛的直接肝毒性所致。因此,既往有肝损害病史的患者不宜使用特比萘芬;持续应用超过 4~6 周时,应监测肝功能^[3]。

Chang 等^[5]就口服特比萘芬、伊曲康唑或氟康唑连续或冲击/间歇疗法治疗手足癣、体股癣和甲真菌病的安全性进行了荟萃分析。共纳入 122 项研究,患者总数 19 298 例。特比萘芬连续疗法(250 mg/d)纳入 57 项,病例 3 563 例,综合风险评估(pooled risk estimates)显示因不良反应终止治疗为 3.44%;因转氨酶升高终止治疗为 0.34%;转氨酶升高而未终止治疗为 0.70%。特比萘芬冲击疗法(500 mg/d,应用 1 周,停药 3 周)纳入 6 项,病例 514 例,结果分别为 2.09%、0.56% 和 0.92%。特比萘芬连续疗法与伊曲康唑高剂量连续疗法相比有较好的肝脏安全性,其冲击疗法并未减低转氨酶升高的风险性。

1.2 药物相互作用

特比萘芬经由多种 CYP450 酶代谢,包括 CYP1A2、3A4、2C8、2C9、2C19、2D6 等,如果某一种 CYP450 酶代谢了另外一种合并用药,特比萘芬可转由其他 CYP450 酶代谢^[7]。特比萘芬主要对 CYP2D6 有一定影响^[2],不抑制 CYP 3A4,因此不影响经由该酶代谢的药物。因此,特比萘芬药物间相互作用较少。与西咪替丁合用,可抑制特比萘芬的血浆清除及代谢;与咖啡因合用,可延长特比萘芬的半衰期。与苯巴比妥、利福平合用,可加快特比萘芬的清除和代谢。与主要由 CYP450 2D6 介导代谢的药物如三环类抗抑郁药、 β -肾上腺素受体阻断药、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂 B 型合用,因特比萘芬可抑制 CYP 2D6 代谢系统,应对患者进行监测。心血管系统用药普罗帕酮、恩卡因及美西律的代谢中,CYP2D6 起主要作用,尽管没有合用的报道,最好避免之^[2]。特比萘芬无禁忌用药。一项 25 884 例患者参与的特比萘芬上市后不良事件监测研究,有 38.6% 的患者有伴随疾病,包括心血管疾病、糖尿病、肾病等;42.8% 的患者有伴随用药,包括心血管系统药物、降糖药物、他汀类等;22.7% 的患者年龄 > 60 岁;72.2% 的患者口服特比萘芬治疗甲真菌病,平均疗程 12 周,但无药物

相互作用病例报道^[8]。

2 伊曲康唑 (Itraconazole)

2.1 不良反应

发生率约为 7.1%。常见轻度胃肠道反应,包括恶心(6.5%)、呕吐、腹痛(2.7%)、腹泻(3.2%)、厌食(3.3%)、腹胀、口干及便秘。其次为皮肤反应,包括皮疹(4.8%)和瘙痒(1.6%),罕见血清病样反应、超敏综合征、急性泛发性发疹性脓疱病、Stevens-Johnson 综合征、紫癜样皮疹、脱发等。神经系统反应有头痛(2.1%)、头晕、疲劳、嗜睡,偶见幻觉和眩晕,有周围神经病变的个案报道。0.4%~3.5% 的患者出现可逆性四肢水肿。在大剂量使用本药时致低血钾症高达 6%^[9],可引起心室纤颤。罕见中性粒细胞减少、血小板减少、轻度高血压、肾上腺机能不全、男性乳房增大、性功能障碍、月经紊乱、高甘油三脂血症等^[3]。罕有发生充血性心力衰竭的报告,即使如此伊曲康唑在用于这类患者应权衡利弊使用^[3]。

Garcia Rodriguez 等^[4]研究显示伊曲康唑肝损害的发生率为 10.4/10 万人。症状性肝酶升高均发生在连续疗法,冲击疗法无类似报道。引起的肝损伤多以小叶间胆管胆汁淤积性肝损伤为特点,但也有混合类型,既有胆汁淤积性肝损伤,又有肝细胞损伤,有个案报道出现肝脏局灶性结节状增生。引起肝损伤的机制不清楚。因此,持续应用伊曲康唑 4~6 周以上时需要肝功能监测;除非患者有潜在肝病史、或有肝功能不良的症状或体征发生,否则冲击疗法治疗甲真菌病时不需要监测肝功能。对有肝病及特异质患者最好不用伊曲康唑治疗。

Chang 等^[5]研究显示伊曲康唑连续疗法(100 mg/d)纳入 29 项,病例 1 307 例。综合风险评估显示因不良反应终止治疗为 1.96%;因转氨酶升高终止治疗为 0.11%;转氨酶升高未终止治疗为 1.24%。伊曲康唑连续疗法(200 mg/d)纳入 14 项,病例 2 183 例,结果分别为 4.21%、0.70% 和 1.90%。伊曲康唑冲击疗法(400 mg/d,应用 1 周,停药 3 周)纳入 25 项,病例 2 856 例,结果分别为 2.58%、0.39% 和 1.04%。结果显示伊曲康唑 200 mg/d 连续疗法由于不良反应和转氨酶升高而终止治疗率较高,而冲击疗法较低,且风险率随剂量增加而增高。

2.2 药物相互作用

伊曲康唑是 CYP3A4 酶抑制剂^[2], 可竞争性抑制许多经由 CYP3A4 酶催化的药物代谢, 使这些药物血药浓度提高, 药物作用延长, 不良反应增加。在报道的不良反应中, 以伊曲康唑与其他药物间的相互作用为主^[10-12]。

合用影响伊曲康唑胶囊吸收的药物有 H₂受体阻断药 (包括雷尼替丁、西咪替丁、法莫替丁、尼扎替丁)、质子泵抑制剂 (包括奥美拉唑、兰索拉唑等) 和抗 HIV 药去羟肌苷。合用可降低伊曲康唑血药浓度的药物有抗结核病药利福平、利福布丁、异烟肼, 抗癫痫药及抗惊厥药卡马西平、苯妥英钠、扑米酮、磷苯妥英等^[10-11, 13]。合用可提高伊曲康唑血药浓度的药物有磺胺异噁唑、利托那韦、茚地那韦、红霉素、甲红霉素。

可被伊曲康唑提高血药浓度的药物较多, 包括胃肠动力药西沙必利; 糖皮质激素包括地塞米松和甲泼尼龙^[14]; 心血管系统药物包括奎尼丁、地高辛, HMG-CoA 还原酶抑制剂 (包括辛伐他汀、洛伐他汀和阿托伐他汀钙), 钙通道阻滞药 (包括硝苯地平、非洛地平、苯磺酸氨氯地平、盐酸尼卡地平、依拉地平), 血管紧张素转换酶抑制剂贝那普利; 免疫抑制剂包括环孢素和他克莫司; 抗组胺药包括阿斯咪唑、特非那定和咪唑斯汀; 抗肿瘤药包括长春碱类药物、环磷酰胺和白消安; 镇静催眠、抗焦虑药包括地西洋、苯巴比妥、氯氮卓、三唑仑、咪达唑仑、丁螺环酮、佐匹克隆、阿普唑仑; 磺酰脲类降糖药包括甲苯磺丁脲、格列美脲、醋酸己脲、氯磺丙脲、妥接磺脲、格列吡嗪及格列苯脲; 非磺酰脲类降糖药包括阿卡波糖、二甲双胍、曲格列酮和瑞格列奈; 胰岛素; 抗凝药包括华法林、茴茴二酮、香草醛; 其他包括克拉霉素、安普那韦 (抗 HIV 药)、阿芬太尼 (麻醉用药)、伊马替尼 (抗信号传导药)、西地那非等。

因西沙必利、奎尼丁、地高辛、辛伐他汀、洛伐他汀、阿斯咪唑、特非那丁等与伊曲康唑合用可发生危及生命的心律失常如尖端扭转型室性心动过速, 禁止联用^[10]。阿托伐他汀钙、洛伐他汀和白消安与伊曲康唑合用可增加肌病或者横纹肌溶解的风险, 禁止联用。禁止与三唑仑、咪达唑仑合用^[15]。

伊曲康唑在儿童中的不良反应与成人基本一致, 但儿童对伊曲康唑有很好的耐受性, 不良反应

少见 (1.9% ~ 3.5%), 实验室异常发生率也少见。儿童同时患几种疾病的概率较小, 因此药物之间相互作用问题不及成人突出。提示伊曲康唑在一定程度上, 在儿童的使用有比成人更高的安全性^[16]。

3 氟康唑 (Fluconazole)

3.1 不良反应

发生率 5% ~ 16%。常见轻度胃肠道反应 (7%), 包括恶心、腹痛、腹泻和呕吐。皮肤反应 (4%) 有皮疹和瘙痒, 罕见多形红斑、固定药疹、血管性水肿、Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症、剥脱性皮炎、血小板减少性紫癜、可逆性脱发等。神经系统可有头痛 (8%)、睡眠差、频繁噩梦、心情烦躁等, 严重者出现幻觉和思维障碍, 偶致癫痫发作。罕见低血钾症、白细胞减少、血小板减少、嗜酸性粒细胞增高、肾功能异常、肾上腺功能不全、月经异常、关节痛等^[3, 9]。

氟康唑无症状肝酶升高约 1.3%; 症状性肝酶升高约 1.4 : 10 万。急性肝坏死、暴发性肝衰竭及亚急性性线粒体肝病等有个案报道。肝损伤类型为混合型, 包括肝细胞损伤和胆汁淤积性肝损伤^[3]。对较长时间用药的患者应定期的进行血液学和肝功能检查。氟康唑还可引起 QT 间期延长, 因此有潜在室性心率失常危险性的患者用该药时, 应注意进行心电图监测^[3]。

Chang 等^[5] 研究显示氟康唑连续疗法 (50 mg/d) 纳入 5 项, 病例 879 例, 综合风险评估显示因不良反应终止治疗为 1.51%; 因转氨酶升高终止治疗为 1.22%; 转氨酶升高未终止治疗为 1.63%。氟康唑间歇疗法 (150 mg/周) 纳入 13 项, 病例 899 例, 结果分别为 1.98%、0.39% 和 0.81%。氟康唑间歇疗法 (300 ~ 450 mg/周) 纳入 5 项, 病例 507 例, 结果分别为 5.76%、0.85% 和 不详。与其他抗真菌药物相比氟康唑无论连续或间歇疗法由于不良反应终止治疗率均较低, 但风险随剂量增加而增高。

3.2 药物相互作用

氟康唑是 CYP2C9 的抑制剂, 并有轻微的抑制 CYP 3A4 的作用^[2]。与氢氯噻嗪合用可提高氟康唑的血药浓度^[17-18]。与利福平和异烟肼合用可降低氟康唑的血药浓度。与磺酰脲类降糖药 (甲苯磺丁脲、氯磺丁脲和格列吡嗪等)、免疫抑制剂 (环孢素和他克莫司)、H₂受体拮抗剂、茶碱和氨茶碱、

卡马西平、苯妥英钠、苯二氮卓类(如咪达唑仑、三唑仑)、齐多夫定、利福喷丁、避孕药(炔雌醇或炔诺酮)、双香豆素抗凝药(华法林等)、三环抗抑郁药(如阿米替林、去甲替林)、抗组胺药物(特非那定和阿斯咪唑)、心血管系统药物(如硝苯啶、氟伐他汀)合用,可使这些药物血药浓度升高,故联用时应谨慎,必要时需要监测后者的血药浓度。与西沙必利合用,可能出现尖端扭转型室性心动过速,故禁止两者联用^[12]。氟康唑可能降低氯沙坦的药理作用^[2]。

4 结 语

Chang 等^[5]研究显示由于不良反应终止治疗率从 1.5% (氟康唑 50 mg/d) 到 4.2% (伊曲康唑 200 mg/d); 肝脏损害需要或不需要终止治疗率均 < 2%。对于口服抗真菌药物的不良反应多为特异体质所致,倾向于发生在治疗的前几周,其发生与时间呈非线性关系。说明口服抗真菌药物对于免疫正常人群使用耐受性好,安全性高。

多数研究认为^[1],老年人中药物不良反应比年轻人多见,且随年龄增长而增多,发生率在 20 ~ 29 岁组为 3%, 51 ~ 60 岁组为 14.3%, 61 ~ 70 岁组为 15.7%, 71 ~ 80 岁组为 18.3%, 81 岁以上组为 24%。其次老年人由于多病性,多种药物同时应用的机会较多,随之而来的药物相互作用问题也多。治疗老年人疾病时的用药原则与在年轻人并无不同,但须熟悉老年期生理、解剖改变所引起的药代动力学与药效动力学特点。警惕口服多种药物的不良相互作用无疑是合理用药的重要环节,因此为了预防或减少不良反应的发生,对于同时口服多种药物治疗基础疾病的患者应选择药物相互作用比较少的药物。

参 考 文 献

- [1] 李家泰. 临床药理学[M]. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 242, 489-490.
 [2] 王仁云. 抗真菌药与心血管药物的相互作用[J]. 药学实践杂志, 2002, 20(1): 52-55.

- [3] 王爱平, 王亮春, 李若瑜. 三种抗真菌药物治疗甲真菌病的安全性评价[J]. 中华皮肤科杂志, 2004, 37(8): 498-499.
 [4] Garcia Rodriguez LA, Duque A, Castellsague J, et al. A cohort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs[J]. Br J Clin Pharmacol, 1999, 48(6): 847-852.
 [5] Chang CH, Young-Xu Y, Kurth T, et al. The safety of oral antifungal treatments for superficial dermatophytosis and onychomycosis: a meta-analysis[J]. Am J Med, 2007, 120(9): 791-798.
 [6] 刘龙, 景宝洁, 吴璐. 特比萘芬引致的肝损害及防治[J]. 药物不良反应杂志, 2008, 10(4): 271-273.
 [7] Vickers AE, Sinclair JR, Zollinger M, et al. Multiple cytochrome P-450s involved in the metabolism of terbinafine suggest a limited potential for drug-drug interactions[J]. Drug Metab Dispos, 1999, 27(9): 1029-1038.
 [8] Hall M, Monka C, Krupp P, et al. Safety of oral terbinafine: results of a postmarketing surveillance study in 25, 884 patients [J]. Arch Dermatol, 1997, 133(10): 1213-1219.
 [9] 陈平. 抗真菌药物不良反应[J]. 医师进修杂志, 2005, 28(11): 12-14.
 [10] Gupta AK, Chwetzoff E, Del Rosso J, et al. Hepatic safety of itraconazole[J]. J Cutan Med Surg, 2002, 6(3): 210-213.
 [11] 周琼. 抗真菌药物与其他药物的相互作用及机制[J]. 医药导报, 2002, 21(增刊): 76-77.
 [12] 徐海涛, 翻秀勤, 韩瑞顺, 等. 与伊曲康唑、氟康唑、特比萘芬相互作用的药物及其处理[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2001, 17(4): 283-285.
 [13] 吴绍熙, 郭宁如. 抗真菌药物与其他药物间的相互作用及机制[J]. 中国新药杂志, 1998, 7(5): 350-354.
 [14] 李新平, 马红钗, 晷日增. 咪唑类抗真菌药物与其他药物的相互作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2003, 12(5): 320-324.
 [15] 张善堂, 钱启辉, 江国庆. 伊曲康唑的药物相互作用[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(12): 739-741.
 [16] 罗权, 林玲, 张锡宝. 伊曲康唑在儿童真菌病中的应用[J]. 国际皮肤性病学期刊, 2006, 32(5): 273-275.
 [17] Katz HI. Drug interactions of the newer oral antifungal agents [J]. Br J Dermatol, 1999, 141 (Suppl 56): 26-32.
 [18] Gupta AK, Katz HI, Shear NH. Drug interactions with itraconazole, fluconazole, and terbinafine and their management[J]. J Am Acad Dermatol, 1999, 41(2 Pt 1): 237-249.

[收稿日期] 2009-08-04

[本文编辑] 施 慧