·合理用药·

doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2018.07.025

氟康唑致不良反应文献分析

胡 钟,张 华,朱文莉,王 利,张荣嘎,周名磊,王 进
(安徽省马鞍山十七冶医院,安徽 马鞍山 243000)

摘要:目的 分析氟康唑致不良反应(ADR)的特点,为临床合理用药提供参考。**方法** 通过检索 Elsevier,中国学术期刊全文数据库(CNKI)和维普中文科技期刊数据库,Springer Link,Ovid 高影响因子核心药学电子期刊全集,收集关于氟康唑 ADR 个案报道,并进行统计与分析。**结果** 63 例 ADR 中,男 33 例,女 30 例;用药后发生 ADR 累及器官/系统主要有皮肤及皮下组织、肝胆系统和心脏,临床表现中有中毒性表皮坏死松解、Stevens－Johnson 综合征、丙氨酸氨基转移酶升高及尖端扭转型室性心脏病等。**结论** 临床使用氟康唑应加强监测,警惕 ADR 和药物相互作用,保障临床用药安全有效。

关键词:氟康唑;药品不良反应;合理用药

中图分类号:R969.3;R978.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1006－4931(2018)07－0079－04

Literature Analysis of Adverse Drug Reactions Induced by Fluconazole

Hu Zhong, Zhang Hua, Zhu Wenli, Wang Li, Zhang Rongga, Zhou Minglei, Wang Jin
(Ma' anshan Shiqiye Hospital, Ma' anshan, Anhui, China 243000)

Abstract: Objective To analyze the characteristics of adverse drug reactions(ADRs) induced by fluconazole. **Methods** Through searching Elsevier database, CNKI and VIP database, Springer Link, Ovid high impact factor core pharmacy electronic journals, the case reports of ADRs induced by fluconazole were collected and analyzed statistically. **Results** Totally 63 cases of ADRs induced by fluconazole were collected, including 33 men and 30 women. After administration, the organs and systems involved in ADR were mainly skin and subcutaneous tissue diseases, hepatobiliary system and heart diseases. Clinical manifestations mainly were the clinical manifestationsof toxic epidermal necrolysis, Stevens－Johnson syndrome, alanine aminotransferase increased and torsades de pointes ventricular heart disease. **Conclusion** The monitoring of clinical use of fluconazole should be strengthen, and the interaction between ADRs induced by fluconazole and drugs should be alerted, so as to realize safe and effective drug use in clinical.

Key words: fluconazole; adverse drug reactions; rational drug use

氟康唑为三唑类广谱抗真菌药,通过抑制真菌细胞 P450 酶来降低麦角固醇的合成,造成真菌细胞膜的缺损,通透性增加,从而抑制真菌的繁殖和生长[1],生物利用度高、半衰期长、水溶性好,可口服和静脉给药,广泛用于治疗浅表性和深部真菌感染,对全身性念珠菌病、隐球菌病、各种真菌引起的脑膜炎及艾滋病患者口腔、消化道念珠菌病等都均较好的抗菌作用[2]。近年,我国念珠菌血症发病率明显升高[3],氟康唑的使用也愈发广泛,国内外陆续有氟康唑相关不良反应(ADR)的报道,笔者对氟康唑上市以来致 ADR 个案报道进行统计与分析,以期为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

计算机检索 Elsevier 数据库、Springer Link、Ovid 高影响因子核心药学电子期刊全集、中国学术期刊全文数据库(CNKI)和维普中文科技期刊数据库,检索文献时间为 1990 年 1 月至 2017 年 6 月。中文检索关键词为“氟康唑”“不良反应”“案例报道”;英文检索关键词为“fluconazole”“adverse reaction”“case report”,收集国内外公开发表的医药期刊上关于氟康唑的 ADR 个案报道,逐篇查阅,剔除重复报道,得到符合条件的个案报道 63 篇,其中国内 11 篇,国外 52 篇。采用回顾性研究方法,详细阅读 63 篇个案报道,对相关信息(包括患者性别、年龄、合并基础疾病、联合用药及 ADR 发生的时间、临床表现等)进行统计与分析。

2 结果与分析

2.1 性别与年龄分布

63 例患者中,男 33 例(52.38%),女 30 例(47.62%);平均年龄 46.55 岁,最小为新生儿,最大 89 岁。详见表 1。

表 1 患者性别与年龄分布

年龄	ADR(例)			构成比(%)
	男	女	合计	
0～18 岁	4	0	4	6.35
19～40 岁	12	8	20	31.75
41～60 岁	7	12	19	30.16
61～70 岁	1	7	8	12.70
70 岁以上	9	3	12	19.05

第一作者:胡钟,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)411845707@qq.com。

2.2 合并基础疾病和联合用药情况

63例患者中，提示合并其他基础疾病37例，其中糖尿病6例，艾滋病6例，器官移植5例，肿瘤4例，高脂血症2例，精神异常2例，肝炎1例，肝硬化2例，肝性脑病1例，心脏系统疾病2例，脑梗死2例，高血压2例，胃肠道出血史1例，肺源性心脏病1例。联合应用药物有调血脂药物辛伐他汀和阿托伐他汀，降糖药物格列吡嗪，降压药物硝苯地平，免疫抑制剂西罗莫司、他克莫司和环孢素，其他药物如呋喃妥因、地氯雷他定和秋水仙碱等。纳入ADRs有18例明确指出ADR的发生与药物相互作用有关。

2.3 ADR累及系统/器官及主要临床表现

氟康唑诱发ADR以皮肤及皮下组织疾病、肝胆系统和心脏疾病为主，ADR累及系统/器官及临床表现见表2。

表2 ADR累及系统/器官及临床表现（$n=63$）

累及系统/器官	例数	构成比(%)	临床表现(类型/例)
心血管系统	1	1.59	血压升高 c/1[4]
免疫系统	1	1.59	严重过敏反应 d/1[5]
血液及淋巴系统	2	3.17	血小板减少症和粒细胞缺乏 d/1[6]，粒细胞缺乏 d/1[7]
代谢与营养性疾病	2	3.17	严重低钠血症 n/1[2]，高钾血症 d/1[8]
神经系统	2	3.17	氯氮平毒性 d/1[9]，帕金森综合征 d/1[10]
泌尿系统	1	1.59	血尿 n/1[11]
耳及迷路系统	1	1.59	听力损伤 n/1[12]
心脏	8	12.70	室性心律失常和心脏骤停 n/1[13]，QT间期延长和室性心动过速 d/1[14]，尖端扭转型室性心脏病 d/5[15-19]，QT间期综合征 d/1[20]
胃肠道	2	3.17	胃肠道出血 d/1[21]，腹胀 d/1[22]
肾脏	5	7.94	膜性肾病 n/2[23-24]，肾脏损伤 d/3[25-26]
内分泌系统	5	7.94	肾上腺功能不全 n/3[27-28]，低血糖昏迷 d/1[29]，肾上腺功能不全 d/1[30]
肝胆	10	15.87	罕见性致死性病例 d/3[31-33]，丙氨酸转氨酶升高 b/1[34]，肝毒性 d/1[35]，肝功能障碍加重 d/1[36]，药物性肝炎 d/1[37]，肝功能异常 c/1[38]，肝损害 d/2[39-40]
皮肤及皮下组织	15	23.81	中毒性表皮坏死松解 d/1[1]，皮疹和面部水肿 d/1[41]，Stevens-Johnson综合征 d/3[42-44]，重症剥脱性皮炎 d/1[45]，鳞状皮肤综合征 d/1[46]，瘙痒 c/1[47]，固定色素性红斑 c/2[48]，皮肤黄斑 c/2[49-50]，银屑病 c/1[51]，皮疹 b/1[52]，黑甲 n/1[53]
骨骼肌、结缔组织与骨骼系统	4	6.35	横纹肌溶解症 d/3[54-56]，神经肌肉毒性 d/1[57]
全身及给药部位	4	6.35	肺纤维化和肝损害 d/1[58]，全身性脓疱疮 n/1[59]，呼吸循环衰竭 d/1[60]，呼吸困难 n/1[61]

注：a为很常见（≥1/10）；b为常见（≥1/100～<1/10）；c为少见（≥1/1 000～<1/100）；d为罕见（≥1/10 000～<1/1 000）；n为新的ADR。

2.4 ADR转归

63例ADR患者中，53例药物减量或停用后症状好转或消失，1例致死性尖端扭转型室性心脏病，1例老年患者致死性肝坏死，1例致高钾血症心肺呼吸停止，1例芬太尼伴氟康唑相互作用致呼吸和循环衰竭，1例阿托伐他汀伴氟康唑相互作用致老年患者横纹肌溶解症和多器官功能衰竭，其余4例死亡病例与氟康唑无直接因果关系。

3 讨论

目前，氟康唑上市近30年，有关引起ADR公开发表的个案报道中，皮肤及皮下组织疾病最多见，其中罕见不良反应包括Stevens-Johnson综合征、中毒性表皮坏死松解、皮疹和面部水肿、重症剥脱性皮炎和鳞状皮肤综合征。黑甲为新的严重ADR，在氟康唑药品说明书中未提及，该患者在用氟康唑治疗甲癣后发展为黑甲，在患病指甲中产生纵向色素带，其他正常指甲并未出现，停药3个月后逐渐减退、消失。

氟康唑致肝胆系统损害共10例（15.87%），其中罕见不良反应8例（80.00%，包括3例罕见性致死性病例、1例肝毒性、1例肝功能障碍加重、1例药物性肝炎和2例肝损害）。本研究中，1例罕见老年患者致命性肝坏死尸检分析发现大量肝细胞变性坏死伴有单核淋巴细胞浸润和重度胆汁淤积，血清肝转氨酶急剧增加与氟康唑剂量呈正相关，故医务人员在对老年人基础疾病的进行药物治疗时更应重视ADR的观察监测。

氟康唑致心脏疾病共8例（12.70%），其中罕见不良反应7例，包括1例QT间期延长和室性心动过速、5例尖端扭转型室性心脏病、1例QT间期综合征。1例室性心律失常和心脏骤停为新的严重ADRs，在氟康唑药品说明书中未提及，该患者用药22 h后出现心脏室

性异位、尖端扭转型室性心动过速(TDP)和多次心脏骤停,随后用两性霉素 B 替代氟康唑后,在随后的 24 h 内,症状得到明显改善。此外,氟康唑引起的严重低钠血症、血尿、听力损伤、膜性肾病、肾上腺功能不全、全身性脓疱疮和呼吸困难均为新的 ADRs,虽然发生率低,但也需要引起重视。

本研究中纳入 ADR 有 18 例明确指出 ADRs 的发生与药物相互作用有关,其中说明书中涉及的药物 12 例,包括调血脂药(3 例横纹肌溶解症)、他克莫司(1 例谷氨酸转氨酶升高和 1 例肾脏损伤)、环孢素(2 例肾脏损伤)、西罗莫司(1 例高钾血症)、华法林(1 例胃肠道出血)、硝苯地平(1 例血压升高)、泼尼松(1 例肾上腺功能不全)和芬太尼(1 例呼吸循环衰竭)。药品说明书中未涉及的药物 6 例,包括格列吡嗪(1 例低血糖昏迷)、地氯雷他定(1 例肝毒性)、呋喃妥因(1 例肺纤维化和肝损害)、左氧氟沙星(1 例尖端扭转型室性心脏病)、秋水仙碱(1 例神经肌肉毒性)和氯氮平(1 例氯氮平毒性)。

综上所述,氟康唑所致 ADR 涉及到全身多个器官和系统,且严重和新的 ADR 并不少见,相关医务人员要加强认识,在临床合理使用氟康唑的同时,还应警惕氟康唑的 ADR,并关注药物的相互作用,加强监测,减少 ADR 的发生,保障临床用药安全有效。

参考文献:

[1] Ofoma UR, Chapnick EK. Fluconazole induced toxic epidermal necrolysis: a case report[J]. Cases Journal, 2009, 2(1): 9071.

[2] Allan CL, Mcintosh AF, Robertson L, et al. A case of severe hyponatraemia associated with fluconazole[J]. European Geriatric Medicine, 2014, 5(6): 427 – 428.

[3] 彭婷婷,周志慧. 念珠菌血症的菌种分布与诊疗进展[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2016,43(5):342 – 345.

[4] Czyborra P, Kremens B, Brendel E, et al. Nifedipine interaction: First report of an increased plasma concentration with concomitant fluconazole: case report[J]. Reactions Weekly, 1998, 712(1): 12.

[5] 邓壮红,黄芳芳,陈志杰,等. 氟康唑注射液致严重过敏反应 1 例[J]. 中国药物应用与监测,2014,11(6):390 – 391.

[6] Murakami H, Katahira H, Matsushima T, et al. Fluconazole: Thrombocytopenia and agranulocytosis: case report[J]. Reactions Weekly, 1993, 436(1): 7.

[7] Chuncharunee S. Fluconazole: Agranulocytosis: case report[J]. Reactions Weekly, 1995, 536(1): 8.

[8] Cervelli MJ. Sirolimus interaction: First report of an interaction with concomitant fluconazole leading to an increased blood sirolimus concentration: case report[J]. Reactions Weekly, 2003, 941(1): 14.

[9] Cadeddu G, Deidda A, Stochino ME, et al. Clozapine toxicity due to a multiple drug interaction: a case report[J]. Journal of Medical Case Reports, 2015, 9(1): 1 – 6.

[10] 吴 帅,丁素菊,吴 涛. 应用大扶康致帕金森综合征 1 例[J]. 中国新药杂志,1999,8(11):769.

[11] 林鹏鑫. 氟康唑致血尿 1 例[J]. 中国临床药学杂志,2001,10(4):263 – 263.

[12] Khanna N, Nüesch R, Buitrago – Tellez C, et al. Fluconazole withdrawal: Hearing loss: case report[J]. Reactions Weekly, 2006, 1116(1): 15.

[13] Chakravarty C, Singh PM, Trikha A, et al. Fluconazole: Ventricular arrhythmias and heart arrests: case report[J]. Reactions Weekly, 2009, 1260(1): 16.

[14] Esch JJ, Kantoch MJ. Torsades de Pointes Ventricular Tachycardia in a Pediatric Patient Treated with Fluconazole[J]. Pediatric Cardiology, 2008, 29(1): 210 – 213.

[15] Mcmahon JH, Grayson ML. Torsades de pointes in a patient receiving fluconazole for cerebral cryptococcosis[J]. American Journal of Health – System Pharmacy, 2008, 65(7): 619 – 623.

[16] Khazan M, Mathis AS. Fluconazole: Torsade de pointes: case report[J]. Reactions Weekly, 2003, 956(1): 8.

[17] Wassmann S, Nickenig G, Böhm M. Fluconazole: First report of torsade de pointes: case report[J]. Reactions Weekly, 1999, 782(1): 7.

[18] Esch JJ. Fluconazole: Ventricular arrhythmias leading to torsade de pointes in a child: case report[J]. Reactions Weekly, 2008, 1192(1): 17.

[19] Gandhi PJ, Menezes PA, Vu HT, et al. Levofloxacin interaction: Interaction with concomitant fluconazole leading to torsade de pointes: case report[J]. Reactions Weekly, 2004, 1003(1): 10.

[20] 李政通. 氟康唑注射液致长 QT 间期综合征 1 例[J]. 中国药物警戒,2014,11(11):696 – 697.

[21] Kerr HD. Fluconazole interaction: GI haemorrhage with concomitant warfarin in an elderly patient: case report[J]. Reactions Weekly, 1993, 450(1): 9.

[22] 吴欣雅,肖桂荣,徐 斑. 氟康唑注射液致腹胀一例[J]. 华西医学,2015,30(1):191.

[23] ShinG – T. Fluconazole: Membranous nephropathy: case report[J]. Reactions Weekly, 2007, 1139(1): 13 – 14.

[24] Assan R, Fredj G, Larger E, et al. Tacrolimus interaction: Acute renal failure with concomitant fluconazole: case report[J]. Reactions Weekly, 1994, 514(1): 10.

[25] Collins BS, Davis CL, Marsh CL, et al. Cyclosporin interaction: Kidney disorders with concomitant fluconazole: case report[J]. Reactions Weekly, 1992, 432(1): 8.

[26] Frigerio M. Ciclosporin interaction: Interaction with concomitant fluconazole and everolimus leading to renal impairment in a heart

transplant recipient: case report[J]. Reactions Weekly, 2007, 1137(1): 8.

[27] Krishnan SGS. Fluconazole: Adrenal insufficiency: case report[J]. Reactions Weekly, 2006, 1126(1): 11.

[28] Gradon JD, Sepkowitz DV. Fluconazole – associated acute adrenal insufficiency[J]. Postgraduate Medical Journal, 1991, 67(794): 1084 – 1085.

[29] Fournier JP, Schneider S, Martinez P, et al. Glipizide interaction: Hypoglycaemic coma with concomitant fluconazole in an elderly patient: case report[J]. Reactions Weekly, 1993, 441(1): 7.

[30] Tiao GM, Martin J, Weber FL, et al. Prednisone interaction: Acute adrenal insufficiency following withdrawal of concomitant fluconazole: case report[J]. Reactions Weekly, 1999, 748(1): 10 – 11.

[31] Wells C, Lever AML. Fluconazole: Liver disorders: case report[J]. Reactions Weekly, 1992, 400(1): 7.

[32] Jacobson MA, Hanks DK. Fluconazole: Fatal acute hepatic necrosis: case report[J]. Reactions Weekly, 1994, 501(1): 7.

[33] Bronstein J – A, Gros P, Hernandez E, et al. Fatal acute hepatic necrosis due to dose – dependent fluconazole hepatotoxicity[J]. Clinical Infectious Diseases, 1997, 25(5): 1266 – 1267.

[34] Braun F, Schütz E, Grupp C, et al. Tacrolimus interaction: Increased blood concentrations with concomitant fluconazole: case report[J]. Reactions Weekly, 1995, 568(1): 12.

[35] Schöttker B, Dösch A, Kraemer DM. Fluconazole interaction: First report of an interaction with concomitant desloratadine leading to severe hepatotoxicity: case report[J]. Reactions Weekly, 2004, 985(1): 10.

[36] Gearhart MO. Fluconazole: Exacerbation of liver dysfunction: case report[J]. Reactions Weekly, 1994, 528(1): 8.

[37] 米润昭, 孙晓云, 耿素辉, 等. 氟康唑引起急性药物性肝炎[J]. 药物不良反应杂志, 2002, 4(1): 28.

[38] 李彦萍, 孙洲亮, 郭锦辉. 氟康唑注射液致肝功能异常1例[J]. 医药导报, 2015, 34(11): 1540 – 1541.

[39] Guillaume MP, De Prez C. Fluconazole: Subacute mitochondrial liver disorders?: case report[J]. Reactions Weekly, 1996, 590(1): 10.

[40] 马丽娜, 冀冰心, 赵 弘, 等. 氟康唑致严重肝功能损害1例[J]. 药物流行病学杂志, 2010, 19(9): 540.

[41] Valerieva A, Petkova E, Staevska M, et al. Fluconazole – induced erythema fixum and edema of the upper lip[J]. Clinical & Translational Allergy, 2014, 4(3): 87.

[42] Dalle S, Skowron F, Ronger – Savlé S, et al. Fluconazole: Erythema multiforme in an elderly patient: case report[J]. Reactions Weekly, 2005, 1078(1): 12.

[43] Correia M, Correia M, Freitas J, et al. Fluconazole – a case report on fixed drug eruption[J]. Clinical and Translational Allergy, 2014, 4(3): 72.

[44] Dalle S, Skowron F, Ronger – Savlé S, et al. Erythema multiforme induced by fluconazole[J]. Dermatology, 2005, 211(2): 169.

[45] 陈艳梅, 任晓凤. 氟康唑致重症剥脱性皮炎1例[J]. 临床军医杂志, 2009, 37(2): 170.

[46] Azón – Masoliver A, Vilaplana J. Fluconazole: Scalded skin syndrome: case report[J]. Reactions Weekly, 1993, 482(1): 9.

[47] Boggavarapu. Fluconazole: Hypersensitivity: case report[J]. Reactions Weekly, 1996, 631(1): 8.

[48] Koklu E, Kalay S, Koklu S, et al. Fluconazole administration leading to anaphylactic shock in a preterm newborn[J]. Neonatal Network, 2014, 33(2): 83 – 85.

[49] Tavallaee M, Rad MM. Fluconazole: Fixed drug eruption: a case report[J]. Reactions Weekly, 2010, 1292(1): 16.

[50] Randolph C. Fluconazole: Immunological reaction: case report[J]. Reactions Weekly, 2008, 1206(1): 14 – 15.

[51] 覃吉高. 氟康唑致银屑病1例[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(8): 592.

[52] Su FW. Fluconazole: Hypersensitivity reaction: case report[J]. Reactions Weekly, 2003, 981(1): 11.

[53] Kar HK. Fluconazole: First report of melanonychia: case report[J]. Reactions Weekly, 1998, 725(1): 8 – 9.

[54] Shaukat A, Benekli M, Vladutiu GD, et al. Simvastatin – fluconazole causing rhabdomyolysis[J]. The Annals of Pharmacotherapy, 2003, 37(7): 1032 – 1035.

[55] Kalliokoski A. Atorvastatin interaction Interaction with concomitant fluconazole leading to rhabdomyolysis in an elderly patient: case report[J]. Reactions Weekly, 2007, 1179(1): 9.

[56] Kahri J, Valkonen M, Böcklund T, et al. Atorvastatin interaction: First report of an interaction with concomitant fluconazole leading to rhabdomyolysis in an elderly patient: case report[J]. Reactions Weekly, 2005, 1047(1): 6 – 7.

[57] Su Y, Wu C. Colchicine – Induced Acute Neuromyopathy in a Patient Using Concomitant Fluconazole: Case Report and Literature Review[J]. Drug Safety – Case Reports, 2015, 2(1): 1 – 5.

[58] Linnebur SA, Parnes BL. Nitrofurantoin interaction: First report of an interaction with concomitant fluconazole leading to pulmonary and liver disorders in an elderly patient: case report[J]. Reactions Weekly, 2004, 1009(1): 13.

[59] Fabre B, Albès B, Belhadjali HV, et al. Fluconazole: First report of acute generalised exanthematous pustulosis in an elderly patient: case report[J]. Reactions Weekly, 2003, 954(1): 8 – 9.

[60] Hallberg P. Fentanyl interaction: Interaction with concomitant fluconazole (first report) leading to fatal respiratory insufficiency and circulatory failure: case report[J]. Reactions Weekly, 2006, 1109(1): 11.

[61] 张继兰, 刘晓玲, 王若伦, 等. 氟康唑引起呼吸困难1例[J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(2): 128.

(收稿日期: 2017 – 12 – 09)