

氟康唑、酮康唑、伊曲康唑和伏立康唑上市后不良反应信号的挖掘与分析^Δ

刘海林^{1*},袁红梅²,王虎¹,刁俊林¹,周春巧¹,丁晓莉¹,张雪林¹,董志³,王松^{1#}(1.重庆两江新区第一人民医院药剂科,重庆 401121;2.重庆云阳县人民医院药剂科,重庆 404506;3.重庆医科大学药学院,重庆 400046)

中图分类号 R978.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)09-1118-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.09.18

摘要 目的:挖掘唑类抗真菌药物氟康唑、酮康唑、伊曲康唑和伏立康唑上市后的安全警戒信号,为临床合理用药提供参考。方法:调取美国FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库2004年1月1日—2019年3月30日接收的氟康唑、酮康唑、伊曲康唑和伏立康唑药品不良事件(ADE)报告,采用报告比值比(ROR)数据挖掘方法对这4种唑类药物进行不良反应(ADR)信号挖掘,重点分析该类药品说明书安全性信息所涉及的主要ADR。结果:提取FAERS数据库信息得到氟康唑ADE报告27 831例、酮康唑ADE报告5 712例、伊曲康唑ADE报告5 381例、伏立康唑ADE报告11 333例。经ROR法检测,上述4种唑类药物在医学检查、血液和淋巴系统疾病、肾脏和泌尿系统疾病、内分泌疾病与肝胆疾病中均出现ADR强信号。其中,氟康唑、伏立康唑肝毒性ADR信号较强(氟康唑ROR=6.51,伏立康唑ROR=14.65);伊曲康唑类库欣综合征(ROR=24.86)和肾上腺抑制(ROR=44.06)ADR检测结果显示为强信号;酮康唑、伊曲康唑在肾上腺皮质功能不全中ADR信号较强(酮康唑ROR=15.64,伊曲康唑ROR=23.26),而酮康唑在皮肤及皮下组织疾病中ADR信号强度(ROR=2.81)明显强于其他药物。此外,氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑引起出血性膀胱炎在其说明书中尚未收录(氟康唑ROR=17.73,伊曲康唑ROR=31.43,伏立康唑ROR=17.06);氟康唑引起网状青斑(ROR=10.50)在其说明书中尚未收录。结论:临床医务人员应加强对氟康唑、酮康唑、伊曲康唑和伏立康唑相关主要ADR差异性的认识,在临床使用过程中,对氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑引起出血性膀胱炎,氟康唑引起网状青斑等说明书中未提及、但真实世界发生率又较高的ADR,以及伊曲康唑导致的类库欣综合征和肾上腺抑制等虽然说明书中有提及、但检测结果呈异常强信号的ADR应重点关注。

关键词 氟康唑;酮康唑;伊曲康唑;伏立康唑;不良反应;信号挖掘;报告比值比

Clin Gastroenterol Hepatol, 2010, 8(3):280-288.

- [15] WANG H, JIANG W, ZHOU Z, et al. Liver transplantation in mainland China: the overview of CLTR 2011 annual scientific report[J]. *Hepatob Surg Nutr*, 2013, 2(4): 188-197.
- [16] World Health Organization. *Life tables*[DB/OL]. [2019-12-22].<http://apps.who.int/gho/data/?theme=main&vid=60340>.
- [17] Drug Wisdom Network. *Drug bidding information inquiry* [DB/OL]. [2019-12-22].<https://db.yaozh.com/yaopinzhongbiao>.
- [18] CHEN GF, WEI L, CHEN J, et al. Will sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni) be cost-effective and affordable for Chinese

patients infected with hepatitis C virus? An economic analysis using real-world data[J]. *PLoS One*, 2016.DOI: 10.1371/journal.pone.0155934.

- [19] WEI L, HU S, HOU J, et al. A novel estimation of the impact of treatment with entecavir on long-term mortality, morbidity, and health care costs of chronic hepatitis B in China[J]. *Value Health Reg Issues*, 2013, 2(1):48-56.
- [20] National Bureau of Statistics. *CPI*[DB/OL]. [2019-12-22].<http://data.stats.gov.cn/easyquery.htm?cn=c01>.
- [21] 中国青年网.人均GDP破万 彰显中国经济非凡气质[EB/OL]. [2019-12-22].<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1658518802669138968&wfr=spider&for=pc>.
- [22] World Health Organization. *Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021*[DB/OL]. [2019-12-22].<https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>.

^Δ 基金项目:重庆市技术创新与应用发展专项面上项目(No. cstc2019jcsx-msxmX0096)

* 主管药师,博士研究生。研究方向:临床药学。电话:023-61212810。E-mail:719204899@qq.com

通信作者:主管药师。研究方向:医院药学、药品不良反应的监测与分析。电话:023-61212827。E-mail:742419205@qq.com

(收稿日期:2019-12-25 修回日期:2020-02-19)

(编辑:邹丽娟)

Excavation and Analysis of ADR Signals of Fluconazole, Ketoconazole, Itraconazole and Voriconazole after Marketing

LIU Hailin¹, YUAN Hongmei², WANG Hu¹, DIAO Junlin¹, ZHOU Chunqiao¹, DING Xiaoli¹, ZHANG Xuelin¹, DONG Zhi³, WANG Song¹ (1. Dept. of Pharmacy, the First People's Hospital of Chongqing Liangjiang New District, Chongqing 401121, China; 2. Dept. of Pharmacy, Yunyang County People's Hospital, Chongqing 404506, China; 3. College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400046, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To excavate the safety warning signals induced by azole antifungal agents, including fluconazole, ketoconazole, itraconazole and voriconazole after marketing, and to provide references for rational drug use in the clinic. **METHODS:** Reporting odds ratio (ROR) data mining algorithm was used to investigate signals of adverse drug event (ADE) for fluconazole, ketoconazole, itraconazole and voriconazole from FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) during January 1st, 2004 to March 30th, 2019. ROR data mining method was used to excavate the ADR signals of the drugs, and main ADR involved in the safety information of azole antifungal agents instructions were analyzed. **RESULTS:** A total of 27 831, 5 712, 5 381 and 11 333 reports were picked out for fluconazole, ketoconazole, itraconazole and voriconazole, respectively. All of these drugs had exhibited high-risk signals detection by ROR, including medical examination, blood and lymphatic system disorders, renal and urinary disorders, endocrine diseases, hepatobiliary disorders. The hepatotoxic-related ADR signals were mainly concentrated in fluconazole and voriconazole (fluconazole ROR=6.51, voriconazole ROR=14.65); ADR detection results of Cushing's-like syndrome (ROR=24.86) and adrenal suppression (ROR=44.06) by itraconazole showed high-risk signals; ketoconazole and itraconazole had showed a strong ADR signal in adrenocortical dysfunction (ketoconazole ROR=15.64, itraconazole ROR=23.26), and the signal intensity of ketoconazole (ROR=2.81) in skin and subcutaneous tissue disorders was significantly higher than that of other drugs. In addition, hemorrhagic cystitis caused by fluconazole, itraconazole and voriconazole were not included in the drug instructions (fluconazole ROR=17.73, itraconazole ROR=31.43, voriconazole ROR=17.06); netted green spot caused by fluconazole (ROR=10.50) were not included in the drug instructions. **CONCLUSIONS:** Clinical staff should pay more attention to the differences in serious ADR related to fluconazole, ketoconazole, itraconazole and voriconazole; particularly some ADRs not mentioned in the drug instructions but have high incidence such as hemorrhagic cystitis caused by fluconazole, itraconazole, voriconazole and netted green spot caused by fluconazole, as well as ADRs mentioned in the drug instructions but have abnormally high signal, such as Cushing's-like syndrome and adrenal suppression caused by itraconazole.

KEYWORDS Fluconazole; Ketoconazole; Itraconazole; Voriconazole; ADR; Signal mining; Reporting odds ratio

近年来,随着器官移植、恶性肿瘤以及免疫缺陷患者的增多,真菌感染在临床中也愈发常见^[1-2]。随着抗真菌药物的广泛应用,该类药品不良反应(ADR)越来越受到临床的关注,而临床上以唑类抗真菌药物的应用最为广泛,其上市后的ADR发生率亦最高^[3]。唑类抗真菌药物主要包括咪唑类和三唑类,咪唑类药物在临床常用的为酮康唑,而三唑类药物主要包括氟康唑、伊曲康唑和伏立康唑,均为广谱抗真菌药。其中,酮康唑为首个用于治疗真菌感染的口服唑类药物,但因其肝毒性,现主要作为浅表部真菌感染的首选治疗药物;而氟康唑、伊曲康唑和伏立康唑为治疗深部真菌感染的一线用药。唑类药物在抗真菌治疗中占有重要地位,但关于其用药安全性尚未有文献系统阐明。

基于自发呈报系统进行ADR的信号检测和分析,是目前主要的ADR监测手段和信号来源,常用于发现新的、潜在的ADR及评估药物风险,可为用药决策提供数据参考^[4]。本研究拟通过对美国FDA药品不良事件(ADE)报告系统(FDA Adverse Events Reporting System, FAERS)的相关数据进行挖掘分析,并结合中美两国氟康唑、酮康唑、伊曲康唑和伏立康唑药品说明书中

的ADR及更新信息,运用信号挖掘技术对上述4种唑类抗真菌药品涉及的主要ADR进行信号分析,以期临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究以美国FDA公众健康项目(open FDA)数据库作为数据来源,其ADE原始数据由FAERS导入。FAERS收集了发生在美国境内外用药相关的自发性安全报告及上市后临床研究报告,且所有ADE数据以《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities*, MedDRA)的首选语(Preferred terms)进行编码^[5]。本研究提取FAERS数据库2004年1月1日—2019年3月30日期间接收的氟康唑、酮康唑、伊曲康唑和伏立康唑的ADE报告进行信号挖掘分析。

1.2 数据处理

本研究数据提取采用open FDA分析工具,通过对应用程序接口直接提取FAERS数据库中结构化的ADE报告信息。选择“药品不良事件(Drug adverse events, ADE)”模块,为了保证数据提取的完整性,限定目标药物通用名(Generic name)为“Fluconazole”“Keto-

conazole”“Itraconazole”“Voriconazole”,进一步排除重复和信息不完整的报告,最终得到目标药物为首要怀疑药物的ADE报告。

1.3 信号检测方法

比值失衡测量法是ADR信号挖掘常用的一种方法,本研究采用其中的报告比值比(ROR)信号挖掘法,该方法灵敏度较高,且能消除大量偏倚^[6]。信号检测标准为:(1)报告数 $a \geq 3$; (2)当ROR值的95%置信区间(CI)下限 >1 时,即提示一个可疑信号生成,ADR信号越强则提示药物与ADE之间的关联性越强^[7][注:ROR的计算公式为 $ROR = (a/c)/(b/d)$; ROR的95%CI= $e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/(a+1)+1/(c+1)+1/d}}$]。其具体算法基于四格表,详见表1。

表1 比值失衡测量法四格表

Tab 1 Fourfold table of disproportionality measurement

药品	目标ADE报告数量	其他ADE报告数量	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	n=a+b+c+d

2 结果

2.1 ADE报告的基本情况

在排除重复和信息不完整的报告后,共提取50 257例ADE报告进行分析,其中包含氟康唑ADE报告27 831份,酮康唑ADE报告5 712份,伊曲康唑ADE报告5 381份,伏立康唑ADE报告11 333份。上报结果显示,排除信息未知的报告,ADE的患者年龄范围主要在18~64岁之间,其次为65岁及以上老年患者,18岁以下未成年患者ADE报告比例最低;氟康唑ADE中女性报告例数明显多于男性,而伊曲康唑和伏立康唑ADE的男性报告例数明显多于女性,酮康唑ADE的报告例数未见明显性别差异。上述ADE上报人群差异较小,大部分ADE上报人群主要为医师和其他医务人员,药师上报数量相对较少。酮康唑ADE上报人群主要为其他,所占比例为45.19%,提示酮康唑的ADE引起了患者或其他相关人员的重视。ADE报告基本情况详见表2。

表2 ADE报告基本情况[n(%)]

Tab 2 The basic situation of ADE reports[n(%)]

指标	组别	氟康唑	酮康唑	伊曲康唑	伏立康唑
患者年龄,岁	0~17	1 329(4.78)	114(2.00)	439(8.16)	942(8.31)
	18~64	10 564(37.96)	1 580(27.66)	1 827(33.95)	4 316(38.08)
	≥ 65	5 069(18.21)	1 089(19.07)	913(16.97)	2 661(23.48)
	未知	10 869(39.05)	2 929(51.28)	2 202(40.92)	3 414(30.12)
患者性别	男性	11 638(41.82)	2 918(51.09)	2 599(48.30)	6 496(57.32)
	女性	15 707(56.44)	2 771(48.51)	2 136(39.70)	4 332(38.22)
	未知	486(1.75)	23(0.40)	646(12.01)	505(4.46)
上报人群	医师	10 452(37.56)	1 411(24.70)	2 134(39.66)	4 465(39.40)
	药师	2 022(7.27)	367(6.43)	395(7.34)	973(8.59)
	其他医务人员	9 329(33.52)	1 212(21.22)	1 813(33.69)	3 418(30.16)
	其他(如患者、社区工作者等)	5 909(21.23)	2 581(45.19)	829(15.41)	2 312(20.40)
	未知	119(0.42)	141(2.47)	210(3.90)	165(1.46)

2.2 ADR信号及其强度

4种唑类药物作为同一个类别,其总体ADR信号强度在各组织/器官/系统中存在差异,详见图1。由图1可见,4种唑类药物涉及的医学检查、血液和淋巴系统疾病、肾脏和泌尿系统疾病、内分泌疾病、肝胆疾病等ADR信号强度最为显著(ROR >2)。在组织/器官/系统中4种唑类药物的ADR信号检测结果见表3。重点组织/器官/系统中4种唑类药物的ADR信号检测结果见表4。

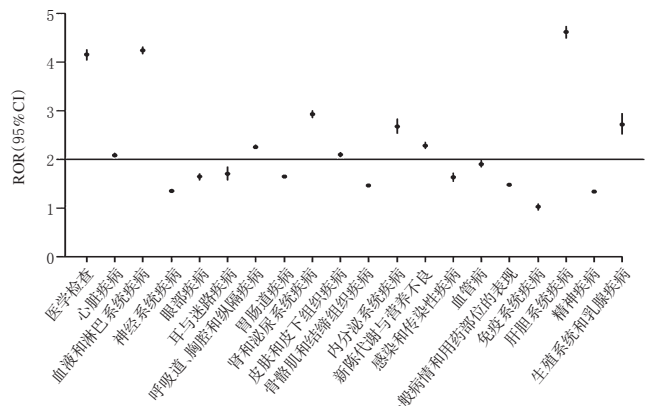


图1 各组织/器官/系统中4种唑类药物的总体ADR信号强度比较

Fig 1 Comparison of total ADR signal intensity of 4 kinds of azole drugs in various tissue/organ/systems

表3 各组织/器官/系统中4种唑类药物的ADR信号检测结果

Tab 3 Results of ADR signal of 4 kinds of azole drugs in different tissue/organ/systems

累及组织/器官/系统	ROR(95%CI)			
	氟康唑	酮康唑	伊曲康唑	伏立康唑
医学检查	4.44(4.29,4.60)	2.60(2.37,2.85)	4.37(4.05,4.72)	5.17(4.94,5.41)
心脏疾病	2.10(2.05,2.15)	1.95(1.84,2.06)	1.95(1.83,2.07)	2.09(2.03,2.16)
血液和淋巴系统疾病	4.96(4.86,5.05)	1.90(1.76,2.04)	4.17(3.99,4.37)	3.31(3.19,3.43)
神经系统疾病	1.44(1.41,1.47)	1.44(1.37,1.52)	1.14(1.08,1.21)	1.12(1.07,1.17)
眼部疾病	1.15(1.09,1.22)	1.65(1.49,1.84)	1.48(1.33,1.66)	1.95(1.84,2.07)
耳与迷路疾病	1.51(1.36,1.68)	2.70(2.29,3.18)	1.41(1.09,1.84)	1.19(0.99,1.44)
呼吸道、胸腔和纵隔疾病	2.47(2.42,2.52)	1.80(1.71,1.91)	2.29(2.18,2.41)	1.93(1.86,2.00)
胃肠道疾病	2.01(1.98,2.05)	1.69(1.62,1.76)	1.27(1.21,1.33)	0.93(0.89,0.97)
肾和泌尿系统疾病	3.24(3.14,3.34)	2.41(2.23,2.60)	3.08(2.85,3.32)	2.94(2.79,3.10)
皮肤和皮下组织疾病	2.04(1.99,2.09)	2.81(2.68,2.94)	1.49(1.38,1.59)	1.38(1.31,1.45)
骨骼肌和结缔组织疾病	1.65(1.61,1.69)	2.12(2.02,2.22)	1.07(1.00,1.15)	0.79(0.75,0.84)
内分泌系统疾病	2.26(2.11,2.42)	3.34(2.86,3.90)	3.01(2.61,3.48)	2.54(2.19,2.96)
新陈代谢与营养不良	2.90(2.80,3.00)	1.86(1.69,2.04)	2.05(1.88,2.23)	1.66(1.56,1.78)
感染和传染性疾病	1.79(1.67,1.92)	0.85(0.64,1.13)	1.47(1.19,1.82)	1.63(1.49,1.79)
血管病	2.26(2.17,2.35)	1.72(1.56,1.89)	1.56(1.39,1.74)	2.04(1.71,2.43)
一般病情和用药部位的表现	1.62(1.58,1.66)	1.27(1.20,1.34)	1.32(1.25,1.39)	1.04(0.99,1.10)
免疫系统疾病	1.47(1.34,1.62)	1.25(1.08,1.43)	1.01(0.85,1.20)	0.61(0.54,0.69)
肝胆系统疾病	4.44(4.29,4.59)	3.12(2.83,3.45)	5.13(4.76,5.54)	4.94(4.68,5.23)
精神疾病	1.36(1.33,1.39)	1.66(1.58,1.74)	0.81(0.74,0.87)	1.03(0.98,1.09)
妊娠、产褥期和围产期状况	无	2.41(2.12,2.73)	无	无
生殖系统和乳腺疾病	2.62(2.36,2.92)	无	2.1(1.56,2.82)	无

表4 重点组织/器官/系统中4种唑类药物的ADR信号检测结果

Tab 4 Results of ADR signal of 4 kinds of azole antifungal drugs in key tissue/organ/systems

首选语	氟康唑		首选语	酮康唑		首选语	伊曲康唑		首选语	伏立康唑	
	例数	ROR(95%CI)		例数	ROR(95%CI)		例数	ROR(95%CI)		例数	ROR(95%CI)
医学检查											
血氯升高	29	11.17(7.70,16.18)	抗磷脂抗体阳性	6	25.93(11.56,58.16)	辅酶Q降低	7	420.25(181.69,972.06)	抗凝血酶Ⅲ抗体降低	9	45.41(23.14,89.11)
血乳酸脱氢酶升高	195	6.61(5.73,7.62)	血氯降低	11	9.75(5.38,17.64)	血淀粉酶升高	13	12.41(7.18,21.43)	血胆红素升高	167	8.77(7.52,10.23)
血淀粉酶升高	33	6.14(4.35,8.67)	血睾酮降低	15	5.19(3.12,8.62)	血乳酸脱氢酶升高	51	8.84(6.71,11.66)	血碱性磷酸酶升高	151	7.88(6.70,9.22)
血碱性磷酸酶升高	281	5.99(5.32,6.75)	心电图QT间期延长	39	4.62(3.37,6.33)	心电图QT间期延长	46	5.80(4.34,7.76)	γ-谷氨酰转氨酶升高	120	7.50(6.26,8.99)
天冬氨酸转氨酶升高	495	5.49(5.02,6.00)	血碱性磷酸酶升高	43	4.39(3.25,5.93)	C反应蛋白升高	45	5.77(4.30,7.75)	血乳酸脱氢酶升高	65	5.33(4.18,6.81)
丙氨酸转氨酶升高	539	5.34(4.90,5.82)	天冬氨酸转氨酶升高	58	3.07(2.37,3.97)	血碱性磷酸酶升高	53	5.77(4.40,7.56)	心电图QT间期延长	86	5.16(4.17,6.38)
血尿素氮升高	178	5.21(4.49,6.04)	丙氨酸转氨酶升高	58	2.74(2.11,3.55)	丙氨酸转氨酶升高	102	5.17(4.25,6.29)	天冬氨酸转氨酶升高	188	5.06(4.38,5.85)
心脏疾病											
主动脉硬化	38	9.22(6.67,12.74)	主动脉硬化	13	15.11(8.74,26.11)	室上期外收缩	13	11.02(6.38,19.03)	室颤	38	5.06(3.67,6.96)
左心室肥大	49	6.69(5.04,8.88)	房性心动过速	7	12.52(5.95,26.36)	急性心力衰竭	13	9.35(5.42,16.15)	快速性心律失常	8	4.91(2.45,9.85)
三尖瓣关闭不全	88	6.52(5.28,8.06)	左心室扩张	7	12.17(5.78,25.61)	心房扩张	5	8.71(3.62,20.99)	急性心力衰竭	13	4.43(2.57,7.65)
室性心动过速	142	5.64(4.77,6.67)	舒张功能紊乱	9	9.20(4.77,17.73)	左心室衰竭	6	6.14(2.75,13.71)	室性心动过速	44	4.24(3.15,5.70)
左心室功能障碍	39	4.47(3.26,6.13)	心室肥厚	10	7.86(4.22,14.65)	心室肥大	7	5.83(2.78,12.26)	室性心动过速	7	3.94(1.87,8.28)
窦性心动过速	97	4.45(3.64,5.44)	三尖瓣关闭不全	21	7.48(4.87,11.50)	窦性心动过缓	14	4.91(2.90,8.30)	窦性心动过缓	23	3.83(2.54,5.77)
心脏肥大	111	4.39(3.64,5.30)	左心室肥大	10	6.55(3.52,12.20)	心脏肥大	23	4.66(3.09,7.03)	心包积液	47	3.75(2.82,5.00)
血液及淋巴系统疾病											
中性粒细胞减少症	1196	16.54(15.58,17.55)	血小板减少症	13	448.57(240.25,837.54)	粒细胞减少性脓毒症	58	27.41(21.11,35.59)	毛细血管渗漏综合征	20	23.23(14.88,36.28)
全血细胞减少症	653	8.72(8.06,9.43)	正常色素正常红细胞性贫血	7	5.54(2.64,11.64)	淋巴腺炎	9	14.85(7.70,28.64)	中性粒细胞减少	335	10.81(9.69,12.06)
骨髓功能衰竭	248	7.79(6.86,8.84)	中性粒细胞减少性脓毒症	12	5.22(2.96,9.21)	发热性中性粒细胞减少	210	14.35(12.49,16.48)	弥散性血管内凝血	89	8.55(6.93,10.55)
弥散性血管内凝血	182	7.19(6.20,8.33)	粒细胞减少症	8	3.35(1.67,6.71)	血性性微血管病	26	13.86(9.41,20.42)	再生障碍性贫血	23	7.74(5.13,11.68)
血小板减少症	41	6.92(5.08,9.43)	淋巴细胞减少症	10	3.09(1.66,5.75)	毛细血管渗漏综合征	5	11.94(4.95,28.81)	全血细胞减少症	212	6.79(5.93,7.79)
血球减少	34	6.58(4.68,9.24)	出血性贫血	7	2.49(1.19,5.23)	弥散性血管内凝血	59	11.94(9.23,15.45)	淋巴增生性疾病	9	6.36(3.30,12.26)
中性粒细胞减少症	870	6.51(3.64,5.36)	白细胞减少症	34	2.48(1.77,3.48)	再生障碍性贫血	16	11.33(6.90,18.54)	出血性休克	18	4.50(2.83,7.16)
呼吸道、胸腔和纵膈疾病											
肺不张	194	10.89(9.43,12.58)	胸膜纤维化	9	20.16(10.44,38.95)	闭塞性细支气管炎	13	38.07(21.94,66.07)	弥漫性肺泡损伤	10	14.12(7.55,26.41)
胸膜痛	41	8.19(6.00,11.17)	慢性鼻炎	10	11.89(6.38,22.17)	气管支气管炎	4	18.58(6.93,49.81)	肺出血	57	10.80(8.31,14.04)
肺浸润	150	8.12(6.90,9.55)	肺不张	28	7.43(5.12,10.78)	肺泡出血	22	17.41(11.42,26.52)	呼吸衰竭	344	8.06(7.24,8.98)
肺实变	34	7.75(5.52,10.90)	端坐呼吸	7	6.71(3.91,14.10)	机化性肺炎	14	14.79(8.73,25.06)	咯血	89	5.32(4.32,6.56)
肺出血	82	6.34(5.10,7.90)	睡眠呼吸暂停综合征	37	6.56(4.74,9.07)	弥漫性肺泡损伤	5	14.74(6.11,35.57)	胸痛	10	4.81(2.58,8.96)
肺泡出血	39	5.98(4.36,8.22)	肺浸润	19	4.89(3.12,7.68)	肺出血	26	10.30(7.00,15.16)	血胸	9	4.77(2.47,9.18)
急性呼吸窘迫综合征	144	5.79(4.91,6.83)	上气道咳嗽综合征	8	4.23(2.11,8.47)	急性肺水肿	16	9.04(5.52,14.78)	呼吸急促	30	4.66(3.25,6.68)
肺梗死	31	5.78(4.05,8.25)	劳力型呼吸困难	28	3.35(2.31,4.86)	肺浸润	31	8.52(5.98,12.14)	间质性肺病	109	4.66(3.85,5.63)
肺毒性	32	5.62(3.96,7.97)	支气管痉挛	12	2.74(1.55,4.82)	呼吸衰竭	118	5.74(4.78,6.89)	胸腔积液	160	4.29(3.67,5.02)
呼吸衰竭	562	5.33(4.90,5.80)	肺纤维化	13	2.71(1.57,4.68)	胸腔积液	96	5.44(4.44,6.66)	急性呼吸衰竭	36	4.06(2.93,5.64)
肾和泌尿系统疾病											
出血性膀胱炎	79	17.73(14.12,22.25)	急性肾衰竭	8	32.59(16.16,65.71)	出血性膀胱炎	28	31.43(21.60,45.74)	肾缺血	10	43.65(23.05,82.69)
肾小管酸中毒	31	12.88(8.99,18.46)	肾囊肿	21	8.27(5.38,12.70)	少尿	17	9.15(5.68,14.75)	出血性膀胱炎	33	17.06(12.45,24.87)
中毒性肾病	76	6.17(4.91,7.74)	肾盂积水	15	6.91(4.16,11.48)	肾功能损害	137	7.83(6.61,9.28)	中毒性肾病	50	9.93(7.50,13.13)
少尿	56	5.88(4.52,7.67)	慢性肾功能衰竭	26	5.55(3.77,8.16)	中毒性肾病	16	6.63(4.05,10.83)	肾小管疾病	15	7.06(4.24,11.74)
肾小管坏死	71	5.33(4.21,6.74)	夜尿症	15	4.87(2.93,8.10)	溶血性尿毒综合征	5	5.25(2.18,12.63)	肾功能损害	194	5.23(4.53,6.03)
急性肾功能衰竭	673	5.23(4.84,5.65)	尿失禁	36	3.85(2.77,5.34)	肾小管坏死	5	4.92(2.05,11.85)	肾小管坏死	26	4.75(3.23,6.98)
慢性肾功能衰竭	107	5.73(3.90,5.72)	肾小管坏死	10	3.61(1.94,6.71)	蛋白尿	20	4.81(3.10,7.46)	急性肾功能衰竭	232	4.37(3.83,4.89)
皮肤和皮下组织疾病											
网状青斑	29	10.50(7.24,15.21)	脂溢性皮炎	28	73.82(50.44,108.03)	皮下气肿	6	24.40(10.89,54.69)	皮肤肿块	8	15.90(7.89,32.04)
中毒性表皮坏死松解症	197	9.96(8.64,11.48)	头皮屑增多	25	68.82(46.03,102.89)	皮肤肿块	4	16.57(6.18,44.42)	中毒性表皮坏死松解症	51	6.17(6.48,8.13)
皮肤毒性	38	7.25(5.25,10.00)	体癣	8	56.82(28.01,115.26)	红人综合征	5	15.99(6.62,38.62)	剥脱性皮炎	30	6.10(4.26,8.74)
史蒂文斯-约翰逊综合征	221	6.25(5.47,7.14)	毛发结构异常	81	37.16(29.76,46.40)	光化性角化症	9	12.18(6.32,23.49)	大疱性皮炎	23	5.87(3.89,8.85)
大疱性皮炎	51	5.34(4.05,7.05)	皮脂溢出	11	23.71(13.06,43.05)	皮下脓肿	8	5.98(2.99,11.99)	毒性斑疹	30	5.63(3.93,8.07)
皮下脓肿	33	4.81(3.41,6.79)	脂溢性角化症	7	15.80(7.50,33.30)	紫癜	15	5.58(3.36,9.28)	嘴唇干裂	13	5.26(3.04,9.07)
斑丘疹	125	4.80(4.02,5.73)	光化性角化症	8	10.19(5.08,20.43)	毒性斑疹	14	5.52(3.26,9.33)	皮肤色素过度沉着	15	4.62(2.78,7.67)
肝胆系统疾病											
胆道运动功能障碍	54	10.42(7.94,13.67)	肝囊肿	8	7.40(3.69,14.83)	肝胆管疾病	5	36.42(14.99,88.46)	脂肪淤积性肝炎	7	45.68(21.27,98.12)
慢性胆囊炎	172	8.50(7.30,9.90)	胆管结石	6	6.03(2.70,13.45)	高胆红素血症	37	13.95(10.08,19.31)	静脉闭塞性肝病	60	26.71(20.63,34.59)
肝毒性	145	6.51(5.52,7.68)	胆汁淤积型肝炎	10	6.01(3.23,11.19)	肝脾肿大	11	13.13(7.25,23.79)	胆汁淤积	140	15.83(13.37,18.73)
高胆红素血症	88	6.45(5.22,7.97)	静脉闭塞性肝病	7	5.97(2.84,12.54)	肝功能异常	105	11.68(9.62,14.18)	肝毒性	132	14.65(12.32,17.42)
肝损伤	31	5.67(3.97,8.09)	肝坏死	9	5.96(3.09,11.47)	胆汁淤积	27	6.28(4.30,9.17)	肝脾肿大	19	10.82(6.88,17.03)

续表4

Continued tab 4

氟康唑			酮康唑			伊曲康唑			伏立康唑		
首选语	例数	ROR(95%CI)	首选语	例数	ROR(95%CI)	首选语	例数	ROR(95%CI)	首选语	例数	ROR(95%CI)
肝肿大	88	5.13(4.16,6.34)	肝毒性	27	5.81(3.98,8.49)	肝毒性	26	5.95(4.04,8.75)	胆汁淤积性肝炎	34	10.41(7.41,14.61)
胆汁淤积	113	5.13(4.25,6.18)	胆道运动障碍	6	5.48(2.46,12.21)	细胞溶解性肝炎	11	5.62(3.11,10.17)	肝功能异常	189	10.00(8.65,11.56)
急性肝衰竭	77	4.98(3.97,6.24)	细胞溶解性肝炎	21	5.12(3.33,7.86)	急性肝炎	9	5.07(2.63,9.76)	细胞溶解性肝炎	38	9.31(6.76,12.83)
胆囊炎	91	4.74(3.85,5.83)	黄疸	34	3.48(2.49,4.88)	肝囊肿	5	4.90(2.04,11.79)	暴发性肝炎	16	8.42(5.14,13.78)
急性肝炎	42	4.62(3.40,6.26)	脾肿大	11	3.26(1.80,5.89)	黄疸	44	4.80(3.57,6.46)	肝细胞损伤	39	6.76(4.93,9.27)
内分泌系统疾病											
类库欣综合征	29	8.25(5.71,11.94)	急性肾上腺皮质功能不全	6	15.64(6.99,34.98)	肾上腺抑制	11	44.06(24.18,80.29)	类库欣综合征	16	11.07(6.75,18.14)
抗利尿激素分泌不当	43	3.15(2.33,4.26)	肾上腺机能不全	20	10.48(6.75,16.28)	类库欣综合征	17	24.86(15.38,40.18)	抗利尿激素分泌不当	59	10.73(8.29,13.89)
糖尿病控制不佳	61	2.46(1.91,3.17)	糖尿病性神经病	13	6.31(3.66,10.89)	肾上腺皮质功能不全	4	23.26(8.66,62.46)	尿崩症	13	10.43(6.03,18.04)
甲状腺功能减退	91	2.41(1.96,2.96)	甲状腺功能减退	28	3.61(2.49,5.23)	血皮质醇下降	8	21.03(10.46,42.28)	肾上腺功能不全	39	10.37(7.55,14.23)
糖尿病	268	2.13(1.89,2.40)	糖尿病控制不佳	13	2.55(1.48,4.39)	肾上腺功能不全	34	19.07(13.59,26.78)	糖耐量受损	8	2.25(1.12,4.51)

3 讨论

酮康唑具有严重的肝毒性,口服使用风险大于效益,我国国家食品药品监督管理局也于2015年6月发布公告停止酮康唑口服制剂在我国的生产、销售和使用的^[8],因此,酮康唑现主要用于浅表部真菌感染的治疗。三唑类是目前治疗深部真菌感染的一线药物,其代表药物氟康唑、伊曲康唑和伏立康唑目前均有口服药及注射剂。三唑类药物通过抑制真菌中由细胞色素P₄₅₀(CYP)介导的甾醇14 α -去甲基化酶活性,干扰真菌细胞中麦角固醇的生物合成,增加细胞膜的通透性,进而抑制真菌生长或诱发真菌死亡^[9]。唑类药物虽然具备较强的抗真菌作用,但同时也会导致各种ADR而影响患者的治疗。因此,本研究针对氟康唑、酮康唑、伏立康唑和伊曲康唑上市后的ADE报告进行分析,重点探讨了该类药品说明书及文献所涉及的严重和常见的ADR在真实世界中的安全警戒信号状况。

肝胆系统的损害是唑类抗真菌药物最常见的ADR。本研究中,氟康唑ADR强信号主要表现在胆道运动功能障碍及慢性胆囊炎,酮康唑ADR强信号主要表现在肝囊肿及胆管结石,伊曲康唑ADR强信号主要表现在肝胆管疾病及高胆红素血症,伏立康唑ADR强信号主要表现在脂肪淤积性肝炎及静脉闭塞性肝病。抗真菌药物引起肝损伤的主要机制与其对真菌CYP酶系产生抑制作用的同时也抑制了肝脏内部的CYP酶系及在肝脏的代谢密切相关^[10-11]。在肝胆系统ADR中,肝毒性较严重,近年来有多例严重肝毒性甚至死亡的报道^[12-13]。本研究结果显示,氟康唑和伏立康唑检测出较强的肝毒性ADR信号,与文献报道的酮康唑具有最严重肝毒性^[12]不一致。这种不一致的可能原因为对于深部真菌感染,酮康唑的使用相对其他品种较少。伏立康唑作为治疗侵袭性曲霉等真菌感染的首选治疗药物广泛应用于临床,近年来有不少研究报道了其肝毒性ADR。Tasleem SH等^[14]报道了1例肝功能异常患者使用伏立康唑后诱发肝性脑病,并在其肝组织中发现了菱形晶体,证实伏立康唑具有肝毒性。一项纳入了69例患者的研究发现,伏立康唑诱发肝毒性与患者的血药浓度水平、肝基础疾病、CYP2C19基因多态性有关^[15]。另

一项基于小鼠的代谢组学研究显示,伏立康唑的肝毒性与肝细胞功能障碍、能量代谢、尿素循环的改变等过程相关^[16],故临床使用过程中应引起足够重视,特别是对于合并肝脏基础疾病的患者。

在肾和泌尿系统疾病中,除酮康唑外,氟康唑、伊曲康唑和伏立康唑均检测到出血性膀胱炎的ADR强信号,但药品说明书中并未对上述ADR进行详细描述。在Safdar A等^[17]的研究中,共纳入204例骨髓移植患者,其中14例患者发生真菌感染,使用低剂量氟康唑(100~200 mg/d)治疗,其中3例发生了严重的出血性膀胱炎。因此,在临床使用过程中需密切关注该类ADR的发生情况。此外,对于肾小管酸中毒、肾小管坏死,4种唑类药物的ADR信号强度相近。这与文献报道伊曲康唑和伏立康唑是导致肾毒性的主要抗真菌药物^[18]的结论一致。因伊曲康唑注射液及伏立康唑注射液中均含有辅料环糊精,环糊精是导致肾功能不全的主要原因^[18],但亦有其他研究表明,环糊精不会引起肾功能不全^[19],因此关于伏立康唑治疗引起肾功能不全的原因还存在争议。

在内分泌系统疾病方面,由表3可知,酮康唑、伊曲康唑较氟康唑、伏立康唑显示出更高的信号强度,证明酮康唑、伊曲康唑对内分泌系统的影响较大。有研究表明,酮康唑已被广泛认为会引起肾上腺皮质功能不全^[20],与本研究结果一致。一项研究通过对9人肾上腺皮质组织细胞株进行原代培养,探讨酮康唑可能的作用机制,结果表明,酮康唑可能通过降低皮质酮、17 α -羟孕酮和雄烯二酮的水平引起肾上腺皮质功能不全^[21],因此临床需重点关注。

在抗真菌药的临床使用过程中,可能出现多种与皮肤及皮下组织相关的ADR,包括剥脱性皮炎、红人综合征和皮脂溢出等。本研究结果显示,氟康唑所致皮肤及皮下组织疾病中的ADR上报例数远远多于其余3种药物,其中检测出的网状青斑及大疱性皮炎在药品说明书中尚未收录,而此类ADR信号强度较高,对患者用药的依从性影响较大,在临床应用中需重点关注。此外,酮康唑在皮肤及皮下组织疾病中的ADR信号强度明显强于其余3种药物,如脂溢性皮炎、头皮屑、体癣、毛发结构

异常等,提示该药物引起皮肤及皮下组织 ADR 的关联性较高。酮康唑是一种中度刺激性药物,外用酮康唑引起的皮肤及皮下组织疾病可能归因于其引起的过敏性接触性皮炎和光敏性接触性皮炎^[22]。临床上使用该药物时也应注意原发疾病与 ADR 的鉴别。

基于 FAERS 的 ADR 监测存在一定的局限性,如由于无法确认服用药物的人数,因此不能计算 ADR 的发生率;缺少临床资料,如疾病的严重程度和持续时间等;存在一定的漏报和重复报告问题^[23]。尽管如此,通过该系统进行大量数据提取,运用比值失衡测量法检测到的 ADR 信号,仍可能反映药物与 ADR 信号的统计学关联性,具有一定的参考价值^[22],是目前评估药物安全风险中一种高效、便捷的方式。

综上,本研究通过对 FAERS 数据库 ADE 报告进行数据挖掘与分析,探索唑类抗真菌药物氟康唑、酮康唑、伊曲康唑和伏立康唑在真实世界临床应用中的常见及严重的 ADR 的差异。医务人员在上述 4 种唑类药物时,应注重其 ADR 的差异性,在临床使用过程中,对氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑引起出血性膀胱炎,氟康唑引起网状青斑等说明书中未提及、但真实世界发生率又较高的 ADR,以及伊曲康唑导致的类库欣综合征和肾上腺抑制等虽然说明书中有提及、但检测结果呈异常强信号的 ADR 应重点关注。

参考文献

[1] PU S, NIU S, ZHANG C, et al. Epidemiology, antifungal susceptibilities, and risk factors for invasive candidiasis from 2011 to 2013 in a teaching hospital in southwest China[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2017, 50(1):97-103.

[2] OREN I, PAUL M. Up to date epidemiology, diagnosis and management of invasive fungal infections[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(6):1-4.

[3] 唐卫萍, 宋丹妮, 李志玲. 唑类抗真菌药物临床应用现状[J]. *中国实用医药*, 2009, 4(29):222-223.

[4] 侯永芳, 王玲, 郭秀花, 等. 信号检测在药品不良反应监测系统中的应用[J]. *中国药物警戒*, 2012, 9(9):539-541.

[5] WEISS-SMITH S, DESHPANDE G, CHUNG S, et al. The FDA drug safety surveillance program: adverse event reporting trends[J]. *Arch Intern Med*, 2011, 171(6):591-593.

[6] FUJIMOTO M, HOSOMI K, TAKADA M. Statin-associated lower urinary tract symptoms: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system, FAERS[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2014, 52(4):259-266.

[7] 汤榕, 李林贵, 孙维红, 等. 药品不良反应报告常用信号检测方法应用研究[J]. *中国药房*, 2012, 23(14):1309-1311.

[8] 国家食品药品监督管理总局. 关于停止生产销售使用酮康唑口服制剂的公告[Z]. 2015-06-02.

[9] ZHANG XZ, HUANG XE, XU YL, et al. Phase II study on voriconazole for treatment of Chinese patients with malignant hematological disorders and invasive aspergillosis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(5):2415-2418.

[10] 晁娟. 吡咯类抗真菌药发生的不良反应情况分析[J]. *中国医药导刊*, 2014, 16(8):1257-1258.

[11] KRASULOVA K, DVORAK Z, ANZENBACHER P. In vitro analysis of itraconazole cis-diastereoisomers inhibition of nine cytochrome P₄₅₀ enzymes: stereoselective inhibition of CYP3A[J]. *Xenobiotica*, 2019, 49(1):36-42.

[12] 薛阳, 李红磊, 张薇, 等. 伏立康唑抗真菌作用研究进展[J]. *人民军医*, 2016, 59(7):746-748.

[13] SOLIS-MUOZ P, LOPEZ JC, BERNAL W, et al. Voriconazole hepatotoxicity in severe liver dysfunction[J]. *J Infect*, 2013, 66(1):80-86.

[14] TASLEEM SH, CAPPELL MS. Voriconazole-induced hepatotoxicity presenting with severe hepatic encephalopathy after liver transplantation[J]. *ACG Case Rep J*, 2019, 6(3):1-4.

[15] SAINI L, SEKI JT, KUMAR D, et al. Serum voriconazole level variability in patients with hematological malignancies receiving voriconazole therapy[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2014, 25(5):271-276.

[16] WU SL, WEI TY, LIN SW, et al. Metabolomics investigation of voriconazole-induced hepatotoxicity in mice[J]. *Chem Res Toxicol*, 2019, 32(9):1840-1849.

[17] SAFDAR A, VAN RHEE F, HENSLEE-DOWNEY JP, et al. *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia after high-risk allogeneic marrow transplantation: no adverse effect of low-dose fluconazole prophylaxis on incidence and outcome[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 28(9):873-873.

[18] KRANER MR, AMITAL A, FUKS L, et al. Voriconazole and itraconazole in lung transplant recipients receiving tacrolimus (FK506): efficacy and drug interaction[J]. *Clin Transplant*, 2011, 25(2):163-167.

[19] XING Y, CHEN L, FENG Y, et al. Meta-analysis of the safety of voriconazole in definitive, empirical, and prophylactic therapies for invasive fungal infections[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1):798-802.

[20] BELLETE B, RABERIN H, MOREL J, et al. Acquired resistance to voriconazole and itraconazole in a patient with pulmonary aspergilloma[J]. *Med Mycol*, 2010, 48(1):197-200.

[21] VAN DER PAS R, HOFLAND LJ, TAYLOR AE, et al. Fluconazole inhibits human adrenocortical steroidogenesis in vitro[J]. *J Endocrinol*, 2012, 215(3):403-412.

[22] CHOI FD, JUHASZ MLW, MESINKIOVSKA NA, et al. Topical ketoconazole: a systematic review of current dermatological applications and future developments[J]. *J Dermatolog Treat*, 2019, 30(8):760-771.

[23] KULLDORFF M, DASHEVSKY I, AVERY TR, et al. Drug safety datamining with a tree-based scan statistic[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2013, 22(5):517-523.

(收稿日期:2019-12-19 修回日期:2020-03-06)

(编辑:刘明伟)