

## 三唑类抗真菌药物致急性胰腺炎不良反应文献分析

白婷, 杨蕊\*, 朱琳, 梁乐, 何青青, 田娜妮, 李霄, 惠娇娇

咸阳市第一人民医院 药学部, 陕西 咸阳 712000

**摘要:** **目的** 探讨三唑类抗真菌药物致急性胰腺炎不良反应的临床特点、发生机制及防治措施, 为临床合理用药提供参考。**方法** 检索三唑类抗真菌药物自上市以来国内外发表的关于其引起急性胰腺炎不良反应的文献, 按照患者性别、年龄、饮酒史、用药情况、不良反应发生的时间、临床表现及处理方法等进行统计分析。**结果** 共纳入 8 篇文献, 涉及 11 例患者, 18 岁以下儿童所占比例最高 (36.36%)。不良反应发生时间最短的为用药 12 h, 最长的为用药 10 周后, 停药或减量或更换药品后不良反应症状可痊愈或好转。**结论** 三唑类抗真菌药物致急性胰腺炎不良反应需引起医务人员重视, 尤其是应用于儿童时。建议临床在应用三唑类抗真菌药物时, 严格按照说明书的推荐剂量和疗程给药, 并密切监测患者是否出现急性胰腺炎的症状。

**关键词:** 三唑类抗真菌药物; 急性胰腺炎; 不良反应; 酮康唑; 伏立康唑; 氟康唑; 伊曲康唑; 艾沙康唑; 泊沙康唑

**中图分类号:** R978.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)06-1389-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.06.040

## Literature analysis of adverse reactions caused by triazole antifungal drugs in acute pancreatitis

BAI Ting, YANG Rui, ZHU Lin, LIANG Le, HE Qing-qing, TIAN Na-ni, LI Xiao, HUI Jiao-jiao

Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Xianyang, Xianyang 712000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical characteristics, mechanism, prevention and treatment of adverse reactions of acute pancreatitis caused by triazole antifungal drugs, so as to provide reference for clinical rational drug use. **Methods** To search the literatures about the adverse reactions of acute pancreatitis caused by triazole antifungal drugs that have been published at home and abroad since they were listed on the market. Statistical analysis was carried out according to the patient's gender, age, drinking history, medication, time of adverse reactions, clinical manifestations and treatment methods. **Results** A total of 8 literatures were included, involving 11 patients. The proportion of children under 18 years old was the highest (36.36%). The shortest time for adverse reactions to occur is 12 h after medication, and the longest is 10 weeks after medication. The symptoms of adverse reactions can be cured or improved after stopping or reducing the dose or changing the drug. **Conclusion** The adverse reactions of acute pancreatitis caused by triazole antifungal drugs should be paid attention to by medical staff, especially when used in children. It is suggested that the clinical application of triazole antifungal drugs should be strictly in accordance with the recommended dose and course of treatment in the manual, and patients should be closely monitored for symptoms of acute pancreatitis.

**Key words:** triazole antifungal drugs; acute pancreatitis; adverse reactions; ketoconazole; voriconazole; fluconazole; itraconazole; esaconazole; posaconazole

急性胰腺炎是一种以胰腺急性炎症和组织学上腺泡细胞破坏为特征的疾病, 是急诊科常见消化系统急症之一<sup>[1]</sup>。据统计, 全球急性胰腺炎的年发病率约为 33.74/10 万, 死亡率为 1.16/10 万<sup>[2]</sup>。急性胰腺炎最常见的病因是胆石性疾病, 其次为酗酒和

高脂血症, 不常见原因有甲状旁腺功能亢进、高钙血症、病毒感染、自身免疫性、血管炎性、药物等, 目前尚无关于药物性胰腺炎发病率的准确数据, 其发病率为 0.1%~2.0%, 主要来自临床病例报告<sup>[3]</sup>。三唑类抗真菌药物是治疗真菌感染的主要药物, 因

收稿日期: 2022-05-11

作者简介: 白婷, 女, 主管药师, 本科, 研究方向为临床药学。E-mail: 546662549@qq.com

\*通信作者: 杨蕊, 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: 1406647224@qq.com

其对临床常见多种真菌有良好的抗菌活性,应用比较广泛<sup>[4]</sup>,主要品种有酮康唑、氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑、泊沙康唑。随着三唑类抗真菌药物临床应用的日益增多,其所致的急性胰腺炎不良反应的报道也在增多,给该类药物的临床应用带来一定挑战。为进一步分析三唑类抗菌药物致急性胰腺炎不良反应的规律和特点,本研究查阅国内外相关个案报道,并进行整理,以期临床合理用药提供依据。

## 1 资料及方法

### 1.1 资料来源

检索万方、中国知网、维普、PubMed、Web of Science、Embase 数据库,中文数据库以“酮康唑”“伏立康唑”“氟康唑”“伊曲康唑”“艾沙康唑”“泊沙康唑”“急性胰腺炎”“不良反应”为检索词,英文数据库以“ketoconazole”“voriconazole”“fluconazol”“itraconazole”“isacozazole”“posaconazole”“acute pancreatitis”“adverse reaction”为检索词,采用主题词与关键词相结合的方式,检索国内外期刊公开发表的三唑类抗菌药物致急性胰腺炎不良反应的病例报道,检索日期至 2022 年 5 月。排除重复报道、无不良反应发生过程描述的

临床研究、综述性文献以及无法查阅全文的文献。

### 1.2 分析方法

采用回顾性分析方法,利用 Excel 软件统计文章发表年限、作者、患者的基本信息(年龄、性别、体重、饮酒史)、既往病史(主要包括高脂血症、胰腺炎)、用药情况(药品名称、用法用量)、药品不良反应发生时间、临床表现、辅助检查、处理方法以及预后,总结分析三唑类抗菌药物致急性胰腺炎不良反应发生的临床特点及可能机制。

## 2 结果

### 2.1 文献检索基本情况及患者信息

共检索到 133 篇相关文献,阅读文献题目、摘要或原文,筛选得到 15 篇,排除重复文献 7 篇,最终纳入 8 篇文献,其中中文文献 2 篇,英文文献 6 篇,共包含 11 个病例报告。研究对象包括各年龄段人群,最小 10 岁,最大 74 岁,平均年龄 38.9 岁,18 岁以下儿童所占比例最高(36.36%)。其中男 4 例,女 7 例,男女比为 0.57:1。9 例患者无饮酒史,其余不详;6 例患者无高脂血症、高钙血症,1 例有高脂血症病史,其余不详;8 例既往无胆囊炎、胆结石病史,其余不详,见表 1。

表 1 三唑类抗菌药物致急性胰腺炎不良反应病例基本情况

Table 1 Basic situation of acute pancreatitis adverse reactions caused by triazole antifungal

| 序号 | 纳入文献                        | 年龄/岁 | 性别 | 饮酒史 | 高脂血症、高钙血症 | 胆囊炎、胆结石病史 |
|----|-----------------------------|------|----|-----|-----------|-----------|
| 1  | 徐欢等 <sup>[5]</sup>          | 74   | 女  | 无   | 无         | 无         |
| 2  | 向姝等 <sup>[6]</sup>          | 19   | 男  | 无   | 无         | 无         |
| 3  | Song 等 <sup>[7]</sup>       | 16   | 女  | 无   | 无         | 无         |
| 4  | Philip 等 <sup>[8]</sup>     | 16   | 女  | 不详  | 不详        | 不详        |
| 5  | Passier 等 <sup>[9]</sup>    | 50   | 女  | 无   | 不详        | 无         |
| 6  |                             | 55   | 男  | 不详  | 不详        | 不详        |
| 7  |                             | 15   | 男  | 无   | 无         | 无         |
| 8  |                             | 67   | 女  | 无   | 有         | 不详        |
| 9  | Pilms <sup>[10]</sup>       | 不详   | 女  | 无   | 无         | 无         |
| 10 | Tariverdi 等 <sup>[11]</sup> | 10   | 女  | 无   | 不详        | 无         |
| 11 | Tsutsumi 等 <sup>[12]</sup>  | 67   | 男  | 无   | 无         | 无         |

### 2.2 用药情况及不良反应发生时间

11 例患者中使用伊曲康唑的 5 例<sup>[6, 9]</sup>,伏立康唑 3 例<sup>[5, 7, 8]</sup>,泊沙康唑 2 例<sup>[10, 11]</sup>,氟康唑 1 例<sup>[12]</sup>。用于治疗甲癣或脚癣的 5 例<sup>[6, 9]</sup>,侵袭性肺曲霉病的 3 例<sup>[5, 8, 11]</sup>,隐球菌性脑膜炎<sup>[7]</sup>、肺炎<sup>[12]</sup>、口炎<sup>[10]</sup>、舌炎<sup>[10]</sup>、阴道炎<sup>[10]</sup>各 1 例。不良反应发生时间最短的为用药 12 h,最长的为用药 10 周后,见表 2。

### 2.3 不良反应临床表现、处理措施及转归

纳入的 11 例患者中,三唑类致急性胰腺炎不良反应的临床表现突发或持续腹痛、厌食、恶心、

呕吐和高烧等,实验室检查淀粉酶(AMY)和(或)脂肪酶(LPS)升高,其中 7 例患者腹部 CT 或 MIR 示胰腺或周围有不同程度的异常。处理的措施有停药、更换药品、减量及对症处理,经上述措施处理后 5 例患者痊愈、3 例患者好转、1 例患者未恢复、1 例患者未完全恢复、1 例患者死亡,见表 2。

## 3 讨论

### 3.1 三唑类抗菌药物致急性胰腺炎不良反应与患者年龄、性别的关系

本次研究发现,11 例患者中,男性 4 例,女性

表 2 用药及不良反应发生情况

Table 2 Medication and adverse reactions occurrence

| 序号 | 用法用量                                                     | 合并用药                     | 发生时间               | 表现                                                     | 辅助检查                                                                      | 实验室检查/<br>(U·L <sup>-1</sup> ) | 处理方法及<br>转归                    |
|----|----------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 1  | 200 mg, po, 2 次/d                                        | 无                        | 用药 23 d            | 突发腹痛                                                   | 腹部 CT: 急性胰腺炎、胆囊肿大; MRI: 胆囊肿大, 胰尾部略肿胀伴周围少量渗出, 考虑为急性胰腺炎可能                   | AMY: 1 334<br>LPS: 无           | 停药, 换用卡泊芬净, 对症处理; 好转           |
| 2  | 0.4 g, po, 2 次/d (第 1、5 周, 中间停药 3 周)                     | 无                        | 第 5 周后             | 上腹持续疼痛                                                 | 上腹部彩超: 胰尾部稍增厚, 左侧腹胰尾周围微量游离性积液; 上腹部 CT 检查: 胰腺形态大小正常                        | AMY: 744<br>LPS: 344           | 对症处理; 好转                       |
| 3  | 首剂 400 mg, 维持 200 mg, 1 次/12h, ivgtt, 28 d, 序贯口服         | 无                        | 用药 35 d            | 口服 7 d 食欲不振、腹胀、恶心、呕吐并伴有少量血液, 5 d 后, 患者突然感到无法忍受的腹痛和频繁呕吐 | CT: 胰头和十二指肠水平段发生了变化, 并观察到炎性渗出                                             | AMY: 733<br>LPS: 3 354         | 停药, 换用氟康唑, 对症处理; 痊愈            |
| 4  | 第 1 天 300 mg, 2 次/d, 然后 200 mg, po, 2 次/d                | 阿糖胞苷                     | 用药 12 d            | 严重上腹痛                                                  | 腹部 CT: 胰腺炎                                                                | AMY: 234<br>LPS: 无             | 停药, 病情好转后减量, 100 mg, 2 次/d; 好转 |
| 5  | 200 mg, po, 2 次/d (冲击疗法) 1 周, 中间间隔 2 周后用药 2 周            | 无                        | 用药 7 d 后; 用药 9 d 后 | 腹痛、厌食、呕吐和高烧; 腹痛、高烧                                     | 超声显示: 胰腺正常, 胆管正常, 无胆结石                                                    | AMY: 438<br>LPS: 无             | 停药, 对症处理; 痊愈                   |
| 6  | 200 mg, po, 2 次/d                                        | 布地奈德、倍他米松                | 用药后几天              | 腹部不适                                                   | 无                                                                         | AMY: 492<br>LPS: 531           | 使用 17 d 后停用; 未恢复               |
| 7  | 100 mg, po, 1 次/d, 7 周; 1.5 个月后, 250 mg, po, 1 次/d, 10 周 | 酮康唑乳膏                    | 用药 7 周; 用药 10 周    | 严重的腹痛和呕吐症状                                             | MRI 示: 坏死性胰腺炎, 并发假性囊肿形成。                                                  | AMY: 2 812<br>LPS: 2 925       | 停药, 住院治疗; 未完全恢复 (停药后 5 个月)     |
| 8  | 200 mg, po, 2 次/d (1 周)                                  | 辛伐他汀、卡托普利、氯噻酮            | 停药 1 周             | 腹痛                                                     | CT 示: 胰腺水肿, 肝脏和脾脏严重坏死, 报告为“符合急性坏死性胰腺炎的图像”                                 | AMY: 1 728<br>LPS: 13 241      | 对症处理; 死亡                       |
| 9  | 300 mg, po, 3 次/d                                        | 不详                       | 用药 5 d             | 严重的上腹痛和轻度的恶心                                           | 内镜检查未发现胆总管或胰管近端扩张, 未发现胆总管结石                                               | LPS: 289                       | 停药; 痊愈                         |
| 10 | 5 mg, 1 次/8 h, po                                        | 干扰素、TMP/SMX、泮托拉唑、硫酸亚铁、叶酸 | 用药 1 月后            | 上腹痛, 恶心、呕吐, 食欲不振, 和发烧                                  | 腹部超声检查显示肝脏大小正常, 形态均匀 (118 mm)。胰腺头部充气, 这可能提示胰腺炎; CT: 脾肿大, 腹腔内有中度游离液体, 胰头增大 | AMY: 1 170                     | 停药, 更换为伊曲康唑 100 mg, 2 次/d; 痊愈  |
| 11 | 不详                                                       | 帕尼培南/倍他普仑                | 用药 12 h            | 腹痛                                                     | CT: 胰尾有轻微肿胀; 停用氟康唑后 21 d, CT 扫描显示胰腺肿胀消退                                   | AMY: 666<br>LPS: 710           | 停药; 痊愈                         |

TMP/SMX: 甲氧苄啶/磺胺甲噁唑; AMY: 淀粉酶; LPS: 脂肪酶

TMP/SMX: trimethoprim/sulfamethoxazole; AMY: amylase; LPS: lipase

7 例, 18 岁以下年龄段人数最多为 4 例。这表明在临床中, 儿童、女性患者出现三唑类抗菌药物致急性胰腺炎不良反应可能性大, 可能的原因有: 泊沙康唑未批准用于 12 岁以下的儿童, 缺乏该类人群的研究数据<sup>[11]</sup>; 儿童发生该类反应与使用剂量有关, 剂量过高易引起不良反应<sup>[8]</sup>。虽然本次的统计结果表明, 儿童、女性发生不良反应的比例高, 但是由于研究样本量较少, 因此该类不良反应的发生与年龄、性别的关系还需要进一步的研究。

### 3.2 三唑类抗菌药物致急性胰腺炎不良反应的发生时间

本研究中, 不良反应出现最早的为氟康唑给药 12 h 后, 但其用法用量无法获得, 无法得知该患者是否使用了首剂加倍, 也就无法获得不良反应是否在血药浓度达到稳态后发生的。不良反应出现最晚时间的为用药 10 周后, 且大多数都发生在用药 1 周后至 5 周, 此时药物已经达到了稳态血药浓度, 说明三唑类抗菌药物引起的急性胰腺炎不良反应多发生于血药浓度达到稳态之后, 但不良反应的发生时间和药代动力学特点的关系仍需要进一步探究。

本研究显示, 该类不良反应发生时间的跨度比较大, 因此, 建议在使用三唑类抗菌药物期间密切监测患者的消化系统症状, 特别是对于用药时间比较长的患者。

### 3.3 三唑类抗菌药物致急性胰腺炎不良反应的临床表现、处理措施及转归

11 例患者中, 三唑类抗菌药物致急性胰腺炎不良反应临床表现以不同程度的腹痛为主, 伴或不伴有恶心、呕吐、腹胀、发烧, AMY 和 (或) LPS 升高, 且多数患者都无饮酒史、高脂血症、高钙血症、胆结石等病史, 因此, 当患者服用三唑类抗真菌药期间或停药后出现上述症状, 且无急性胰腺炎常见的病因后, 要考虑可能为药物引起的不良反应。

本研究中, 虽然 2 例患者停药后未恢复, 但是 7 例患者采用停药或减量或更换药品并给予对症处理后好转, 说明停药、减量、更换药品是处理该不良反应主要的措施。因此, 建议患者在服用三唑类抗真菌药期间或停药后出现消化系统的不适, 应尽快就医, 根据病情采取合适的处理措施。

### 3.4 三唑类抗菌药物致急性胰腺炎不良反应发生机制

药物是导致急性胰腺炎的罕见原因, 目前, 关于药源性胰腺炎 (DIP) 的发病机制资料较少。

Pilmis<sup>[10]</sup>等文献中提出药物诱导急性胰腺炎的潜在机制包括胰管收缩、细胞毒性和代谢效应、毒性代谢物或中间物累积、过敏反应。DIP 的发病机制涉及药物对器官的直接毒性和特异性药物反应, 多数 DIP 的发生与药物剂量无关, 一般认为由特异性药物反应所致<sup>[13]</sup>, 即 B 型药物不良反应, 特点为发生率、难以预测、死亡率高, 与药物本身的药理作用无关, 其机制仍不明确, 考虑很可能和药物结合的蛋白形成的活性物质激活机体免疫应答, 导致细胞损伤, 造成机体损害有关<sup>[10]</sup>。

目前, 三唑类抗菌药物引起的胰腺炎主要考虑为特异性药物反应。该反应可能是由细胞损伤或细胞应激引起, 通过刺激 T 细胞引起免疫反应<sup>[14-15]</sup>, 启动胰腺自身消化机制, 引发炎症。另一方面, 有文献报道可能与剂量的使用剂量有关, 因较高剂量可以使毒性代谢产物累积<sup>[16]</sup>, 本研究中 Passier 等<sup>[9]</sup>报道的 4 个病例都使用了超过病情推荐的剂量 (如更大的日剂量和长疗程)<sup>[17]</sup>。

由于三唑类抗菌药物引起的胰腺炎缺乏特异的临床表现、影像学改变, 且引起 DIP 的药物种类众多, 对 DIP 的认识大多来自病例报道, 病例数较少, 同时不良反应发生时间的跨度比较大, 增加了 DIP 的诊断难度。为减少 DIP 所造成的伤害, 应加强对 DIP 的认识, 对于病因不明的急性胰腺炎患者, 要认真筛查近期使用的所有药物, 警惕发生 DIP 的可能。除此之外, 也要严格把握三唑类抗菌药物的使用剂量, 避免使用过高剂量的和长疗程, 开具处方时, 注意药物间的相互作用, 避免使用导致三唑类抗菌药物血药浓度升高、排泄减慢的药物, 因为其可能会导致毒性代谢产物累积。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 中华医学会急诊分会, 京津冀急诊急救联盟, 北京医学会急诊分会, 等. 急性胰腺炎急诊诊断及治疗专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(2): 161-172.
- [2] Xiao A Y, Tan M L, Wu L M, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(1): 45-55.
- [3] Jones M R, Hall O M, Kaye A M, et al. Drug-induced acute pancreatitis: A review[J]. *Ochsner J*, 2015, 15(1): 45-51.
- [4] 向丽萍, 龚卫静, 刘婉玉, 等. 三唑类抗真菌药物致肝损伤的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(14):

- 1475-1480.
- [5] 徐欢, 朱星星, 唐从胜, 等. 伏立康唑致急性胰腺炎一例及相关文献复习 [J]. 国际呼吸杂志, 2019(24): 1881-1884.
- [6] 向姝, 杨林辉, 谭谖. 抗真菌药致急性胰腺炎 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(7): 491-492.
- [7] Song Q L, Guan Y. A case of acute pancreatitis induced by voriconazole during treatment of cryptococcal meningitis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(4): 1925-1929.
- [8] Philip A, Sivaprakasam P, Sagar T G, et al. Voriconazole-induced pancreatitis in a patient of acute myeloid leukemia and invasive aspergillosis [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2012, 34(5): 406.
- [9] Passier J L M, van Puijenbroek E P, Jonkers G, et al. Pancreatitis associated with the use of itraconazole [J]. *Neth J Med*, 2010, 68(6): 285-289.
- [10] Pilimis B, Coignard-Biehler H, Rouzaud C, et al. Acute reversible pancreatitis induced by posaconazole[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(2): 628-630.
- [11] Tariverdi M, Tabatabaei S R, Saffaei A, et al. Posaconazole-induced acute pancreatitis: A rare side effect in a child with chronic granulomatous disease [J]. *Arch Pediatr Infect Dis*, 2020, 8(4): 1-4.
- [12] Tsutsumi Y, Ehira N, Kanamori H, et al. Pancreatitis complications in a patient with myelodysplastic syndrome, who was treated with fluconazole[J]. *Int J Clin Pract*, 2004, 58(8): 811.
- [13] Badalov N, Baradaran R, Iswara K, et al. Drug-induced acute pancreatitis: An evidence-based review [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(6): 648-661.
- [14] Knowles S R, Uetrecht J, Shear N H. Idiosyncratic drug reactions: The reactive metabolite syndromes [J]. *Lancet*, 2000, 356(9241): 1587-1591.
- [15] Uetrecht J. Idiosyncratic drug reactions: current understanding [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2007, 47: 513-539.
- [16] Dhir R, Brown D K, Olden K W. Drug-induced pancreatitis: A practical review [J]. *Drugs Today*, 2007, 43(7): 499.
- [17] Benitez L L, Carver P L. Adverse effects associated with long-term administration of azole antifungal agents [J]. *Drugs*, 2019, 79(8): 833-853.

【责任编辑 高源】