

· 药物相互作用与不良反应 ·

酮康唑的不良反应

山东兖州县人民医院(兖州 272000) 曲中宁 苗兴旺

酮康唑(KCZ)为合成的咪唑二噁烷衍生物,80年代初始用于临床治疗各种真菌感染,近年来临床也用于非真菌病的治疗,且不良反应亦在增加,朱永洪提供资料,据WHO国际药品监测中心公布:到1987年7月止,已收到各国报告KCZ所致不良反应1285例,造成肝损害361例,另有精神症状99例。本文将其不良反应简述如下:

1. 对肝脏的影响

KCZ对肝脏的毒性不容忽视,过去认为该药所致肝损害发生率较低,但近年来报道增多。Lewis等^[1]调查33例肝损害者,其中32例经停用KCZ后黄疸消失,生化检查恢复正常;1例因肝衰竭而死亡,尸检发现肝脏大块性坏死,肝损害的机理认为可能是特异质反应。英国药物安全协会(CSM)已对KCZ的肝脏毒性问题提出了警告,在1985年曾收到82份有关KCZ肝毒性报告中,其中5例死亡^[2]。美国对33例KCZ引起的肝毒性进行分析,指出肝损害可能在治疗期的第11~168天之间发生,常见于40岁以上妇女,且造成肝毒性是KCZ本身而不是其代谢物所致^[3]。国内近期报道,在31例使用KCZ治疗的病人中,其中4例在服药过程中发生了药物中毒性肝炎,约在治疗期的30~50天之间,总用药量在8.0~9.0g之间出现症状^[4]。在另一报道中,KCZ所致2例肝损害病人,约在治疗期的90~150天之间,总用药量为30g和36g时出现症状^[5]。此外1例因服KCZ出现急性肝损伤,同时KCZ亦引起了病人心脏一定程度的损害^[6]。

2. 对性激素调节的影响

由于KCZ具有抑制睾丸和肾上腺雄激素生物合成的作用。该作用可用于治疗晚期前列腺癌、柯兴氏综合症和青春期早熟等,亦因此药理作用导致性欲降低、阳痿、精液缺乏和脱发、男子女性型乳房等不良反应。国外曾对111名服用KCZ(800~1200mg)病人的睾丸与肾上腺功能进行测定和观察^[7],结果服药4h,睾丸酮为原浓度的37%,有9例病人精子数在正常值以下,2例病人缺乏精子,5例阳痿,3例性欲减退,5例出现女性型乳房。国内亦有报道KCZ引起肾上腺皮质功能减退^[8]。类似的毒性反应已证明KCZ抑制睾丸酮合成与剂量有关,病人接受高剂量治疗发生的更常见。高剂量治疗时14%病人观察到阳痿或性欲减退,而低剂量者仅有4%,高剂量治疗有14%病人出现男子女性型乳房,而低剂量治疗者仅2%^[9]。因此服用高剂量KCZ能降低睾丸酮与皮质醇的分泌,从而导致生殖功能减退。此外, Pillans等^[10]报道服用KCZ偶有引起低钠血症和意识模糊,可能与病人肾上腺功能不足有关。

3. 其他

常见的不良反应还有胃肠道(恶心、呕吐、腹痛、腹泻和便秘)反应,皮肤瘙痒,发热和发冷及头痛。罕见的不良反应有精神障碍^[11],出血性胃炎^[12]。值得指出的是KCZ与环孢素联合应用,易产生诸如肾毒性、肝毒性、恶心和呕吐等不良反应^[13]。

总之,KCZ的不良反应随服药时间越

长,其毒性反应的发生率越高。在用药前应详细询问有无肝病史,用药期间,定期检查肝功能,一旦出现黄疸或肝功能异常,应立即停药。在治疗时应注意高剂量 KCZ 更易降低睾丸激素浓度,故也应定期进行生化检查和注意临床体征(包括肾上腺机能减退的进展情况)。孕妇和哺乳期妇女禁用。

参 考 文 献

[1] Lewis J H et al. *Gastroenterology*, 1984, 86(3): 503
 [2] Glake-Baknas et al. *Br Med J*, 1987, 294 (6535): 419

[3] Buchi K N et al. *Biochem Pharmacol*, 1986, 35(16): 2845
 [4] 金祖余等. *中国药学*, 1991, 26(7): 423
 [5] 张玉韩等. *中级医刊*, 1991, 26(7): 53
 [6] 方景森等. *中华内科杂志*, 1986, 25(9): 962
 [7] 常伟生. *国外药讯*, 1985, (10): 16
 [8] 刘彦英. *中华内科杂志*, 1988, 27(8): 459
 [9] 田红. *药学情报通讯*, 1988, 6(新药专辑): 37
 [10] Pillans P I et al. *Lancet*, 1984, I (8381): 922
 [11] 曹幼麟. *新药与临床*, 1989, 8(6): 340
 [12] 徐肾达. *新药与临床*, 1991, 10(2): 88
 [13] Shepard J H et al. *Clin Pharm*, 1985, 5(6): 468

柳氮磺胺吡啶类药物的不良反应

山东德州县人民医院(德州 272600) 曲中宁 苗兴旺

柳氮磺胺吡啶(Salazasulfapyridine; Salicylazosulfapyridine, SASP)在临床应用已近50年,在用于治疗溃疡性结肠炎,局部回肠炎等炎症性肠病有较好疗效。近年来在SASP的基础上发展了一些新型水杨酸类药物,如偶氮二水杨酸(奥柳氮 Olsalazine, OSA)、聚氨基水杨酸(为一种口服的5-ASA聚合物,在结肠内经细菌作用后释放出5-ASA),Pentasa(为一种乙基纤维素包裹的5-ASA微粒),ASacol(为一种丙烯酸树脂包裹的5-ASA慢释放型制剂),氨基水杨酸类灌肠剂(有5-ASA和4-ASA两种)等。该类药物的不良反应较多见,SASP剂量为每天2~4g时,最终可导致10~15%的病人因不良反应而停药^[1]。故本文对SASP类药物的不良反应作一介绍。

不少报道指出^[2,3],使用SASP有20~40%病人有不同程度的不良反应,常见的有头痛、胃肠道症状,也可引起荨麻疹,斑丘疹,咳嗽和呼吸困难,关节痛,淋巴结肿大,肝

炎(包括胆汁淤积性肝炎、肉芽肿性肝炎等),胰腺炎(包括可逆性胰腺炎),周围神经炎等不良反应;也可因精子减少和活动力降低而引起男性不育症(5-ASA无男性不育的不良反应),但这些症状一般停药后可以恢复正常。作为SASP及其同类药物均可引起非活动性溃疡性结肠炎复发^[4,5],出现便血。口服和直肠给药可产生活动性结肠炎,有时合并肠道外病变,如虹膜睫状体炎等,内窥镜和组织学检查显示静止的病变复发,停药后症状缓解。其罕见的不良反应有造血系统毒性^[6,7],如溶血性贫血,再障,轻度嗜中性白细胞减少症,巨细胞性贫血,红细胞发育不全,粒性白细胞及血小板减少等。此外SASP可诱发狼疮样综合症,而发生大量心包积液合并心包填塞^[8]。SASP和5-ASA还可引起心肌炎^[9],由药物的变态反应或过敏所致的心肌炎依赖于剂量,并能发生在治疗的任何时间,在停止药物治疗后对心肌层的影响是可逆的;该项研究在24例由药物过敏引