

• 药物不良反应与相互作用 •

抗真菌药与心血管药物的相互作用

王仁云(浙江行政学院医务所, 杭州 310012)

摘要 抗真菌药在与心血管药物相互合用时,经常会引起药动学或药效学方面的相互作用。咪唑类抗真菌药中,酮康唑和伊曲康唑为细胞色素 P450 (CYP)3A4 的抑制剂,同时也是 P-糖蛋白 (P-gp) 的抑制剂,所以与 CYP3A4 底物如 Ca^{2+} 拮抗剂、许多抗心律失常药、辛伐他汀、洛伐他汀、阿托他汀等互用后有可能抑制上述这些底物的代谢,导致血药浓度升高或消除降低,严重时引起不良反应,或者抑制由 P-gp 转运的药物(如地高辛)的消除;氟康唑为 CYP2C9 抑制剂,有可能影响由 CYP2C9 介导的药物如氟伐他汀、氯沙坦和 irbesartan 等的代谢。烯丙胺类抗真菌药特比萘芬可以影响由 CYP2D6 的活性,所以与普罗帕酮、恩卡因、美西律、西苯唑啉 (cibenzoline) 等抗心律失常药及许多 β 受体拮抗剂合用,也有可能产生药动学方面的影响。

关键词 抗真菌药; Ca^{2+} 拮抗剂; 抗心律失常药; HMG-CoA 还原酶抑制剂; 地高辛; β 受体拮抗剂; CYP; 药物相互作用

中图分类号: R969.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2002)01-0052-04

心血管疾病的多发性及年轻化的态势,已使它成为危害人类健康的主要疾病类型之一。临床新药的不断涌现为患者带来福音的同时也增加了联合用药的可能性。由于许多心血管疾病用药的长期性,免不了长时间或间断地与其他药物一起使用,引起一些药物间的相互作用。抗真菌药是一类比较容易影响其他药物代谢的药物,在与作用于心血管疾病的药物的合用过程中也是如此。抗真菌药主要有咪唑类如酮康唑、伊曲康唑、氟康唑、D0870 等及烯丙胺类如特比萘芬等。酮康唑和伊曲康唑是 CYP3A4 的强抑制剂,氟康唑和 D0870 是 CYP2C9 的抑制剂,并有轻微的抑制 CYP3A4 的作用^[1-3],而特比萘芬对 CYP2D6 的活性有一定影响^[1,2],下面简单地介绍抗真菌药对各类心血管药物的影响。

1 抗心律失常药

这类药物中,胺碘酮^[4]、奎尼丁^[5]、利多卡因^[6,7]、丙吡胺^[8]及多非利特 (dofetilide)^[9] 均是 CYP3A4 底物;在普罗帕酮^[2]、恩卡因^[2]及美西律^[10] 的代谢中,CYP2D6 起主要作用;西苯唑啉 (cibenzoline) 可由 CYP2D6 和 CYP3A4 介导^[11]。

人体肝微粒体中,临床浓度下的胺碘酮主要由 CYP3A4 和 CYP2C8 代谢,酮康唑明显抑制胺碘酮的 N-去乙基化^[4]。酮康唑、伊曲康唑和氟康唑都可以抑制奎尼丁的 3-羟化及 N-羟化(K_i : 3-羟化分别为 0.15、0.49、14.0 $\mu\text{mol/L}$; N-羟化分别为 0.23、1、19.9 $\mu\text{mol/L}$)。在健康志愿者试验中,200mg/d 伊曲康唑服用 4d 后合用 100mg 奎尼丁可以使后者的

C_{max} 及 $t_{1/2}$ 都增加 1.6 倍,肾清除率下降 49%^[2]。另一研究也表明,伊曲康唑与奎尼丁合用后减少总清除率、3-羟化部分清除率及 N-羟化部分的清除率分别达 60%、84% 和 74%^[5]。病例报告中 200mg/d 的酮康唑可以升高奎尼丁的血药浓度 3.4 倍,并延长 QTc 间期,表明合用后的明显毒性作用。

200mg/d 伊曲康唑服用 4d 后合用静脉注射的利多卡因不影响后者的药动学,这是因为利多卡因静脉给予后,其清除率主要取决于肝血流,而伊曲康唑不影响肝脏的血流^[12]。但口服利多卡因后,可使利多卡因的 Cl_0 下降 34%, C_{max} 增加 1.6 倍, AUC 增加 40-70%^[7]。

多非利特为新型抗心律失常药,为 K^+ 阻滞剂,口服后约 20% 经 CYP3A4 代谢成无活性物,其他 80% 经肾排泄。酮康唑(还包括西米替丁、甲氧苄啶、甲地孕酮等)可以抑制肾小管中阳离子的分泌,加上多非利特对 K^+ 的阻滞作用,有引起 QT 间期延长或(及)尖端扭转型室速 (TdP) 的可能,所以应禁止合用^[9]。另外,由于多非利特部分由 CYP3A4 介导,因此也应该注意由于 CYP3A4 抑制而带来的相互作用。

恩卡因在 CYP2D6 缺乏者中清除率可以降低 7 倍,而普罗帕酮在 CYP2D6 缺乏者中血药浓度增加 5.7 倍,并表现出明显的 β 受体阻断效应。特比萘芬为 CYP2D6 抑制剂,尽管没有合用的报道,但当特比萘芬与恩卡因、普罗帕酮及美西律等合用时,应慎

重考虑,最好避免之。氟康唑不改变美西律的药动学,这是因为氟康唑是 CYP2C9 及 3A4 的抑制剂,并不抑制 CYP2D6。

西苯唑啉可代谢为 M_1 , 由 CYP2D6 介导; 也可代谢为 M_2 、 M_3 和 M_4 , 由 CYP3A4 介导。在雄性大鼠肝微粒体中, 酮康唑抑制西苯唑啉的主要代谢物 M_1 和 $M_3 > 74%$, 不过其临床意义还不清楚^[11]。

2 Ca^{2+} 拮抗剂

二氢吡啶类 Ca^{2+} 拮抗剂硝苯啶、非洛地平、尼索地平、尼群地平等均由 CYP3A4 代谢。在人类肝微粒体体外试验中表明, 酮康唑可以抑制硝苯啶的氧化代谢^[2]。7 名健康志愿者参加的随机交叉试验中, 口服 200g/d 的酮康唑 4d 后合用尼索地平 5mg, 可使后者 AUC 升高 24 倍, C_{max} 升高 11 倍。这可能是酮康唑抑制了由 CYP3A4 介导的二氢吡啶环的氧化。尼索地平的代谢物之一 M_9 的血药浓度也显著上升。这表明尼索地平代谢成 M_9 不是由 CYP3A4 介导, 也有可能是 M_9 的进一步代谢由 CYP3A4 介导^[13]。服用 200mg/d 伊曲康唑 4d 后合用 5mg 的非洛地平, 可使后者的 C_{max} 升高 7.8 倍, $t_{1/2}$ 延长 1.7 倍, 表现 Cl_o 下降 84%。正由于这些药动学改变导致明显的低血压(收缩压和舒张压都降低)以及反射性心律过快^[14]。临床的病例报道显示伊曲康唑与非洛地平、硝苯啶及依拉地平(isradipine), 氟康唑与硝苯啶^[15] 相互作用而产生不良反应。

苯烷基氨基类 Ca^{2+} 拮抗剂维拉帕米在生物转化过程中, CYP3A4 介导去烷基化而生成 D-617 及去甲维拉帕米, 为维拉帕米代谢的主要途径; 而 O-去甲基化主要由 CYP2C 介导而生成 D-703 和 D-702。健康志愿者中, 空肠内给予酮康唑不影响在空肠内的通透性, 表明它对 P-糖蛋白(P-gp)介导的维拉帕米的转运无关。去甲维拉帕米的量明显下降(S-和 R-型维拉帕米生成去甲维拉帕米分别下降 41% 和 51%), 而维拉帕米的生物利用度增加, 这是因为酮康唑抑制了 CYP3A4, 从而减少了肠道对维拉帕米的代谢, 并增加吸收^[16]。在人类肝微粒体的研究中表明, 加洛帕米主要由 CYP3A4 代谢, 少量由 CYP2C8 和 CYP2D6 代谢, 酮康唑可以明显减少加洛帕米的 CL。这些表明苯烷基氨基类药物易受 CYP3A4 抑制剂的影响, 在与唑类抗真菌药合用时应慎重^[17]。

3 HMG-CoA 还原酶抑制剂

HMG-CoA 还原酶抑制剂为临床常用的降脂药物。它们大部分经 CYP 代谢而进行生物转化。辛

伐他汀和洛伐他汀均是无活性的内酯类前药。体内由脂酶催化分别形成辛伐他汀酸和洛伐他汀酸而起作用。它们在肝脏和小肠壁有明显的首过效应, 均由 CYP3A4 代谢, 代谢物大都为无活性。如果抑制 CYP3A4, 它们的药动学将受到极大的影响。健康志愿者中, 200mg/d 的伊曲康唑可以使辛伐他汀的 AUC 和 C_{max} 都增加 10 倍, Cl_o 下降 $> 90%$; 而辛伐他汀酸的 AUC 和 C_{max} 也分别增加 19 倍和 17 倍^[18]。200mg/d 伊曲康唑也可以使洛伐他汀酸的 AUC 和 C_{max} 分别增加 22 倍和 13 倍, Cl_o 下降 97%^[19]。之后的研究又表明较少剂量(100mg/d)的伊曲康唑对洛伐他汀及洛伐他汀酸的药动学有非常明显的改变^[20]。临床有病例报告显示用辛伐他汀和洛伐他汀进行稳定的血脂治疗的病人加用伊曲康唑后引起横纹肌溶解症及肝脏损害等症状。这些症状认为是高浓度他汀类药物所引起的不良反应。阿托他汀是一活性酸, 也由 CYP3A4 代谢, 生成羟化物。体内可部分环合成无活性的内酯物。伊曲康唑可以明显增加阿托他汀(酸)及内酯的血药浓度, 同时降低 2-羟基阿托他汀的血浓度, 这表明伊曲康唑通过抑制 CYP3A4 的活性, 使阿托他汀代谢物生成减少, 同时由于阿托他汀(酸)浓度升高, 导致环合成内酯的过程增强^[21]。

赛伐他汀(西立伐他汀, 拜斯亭)主要通过 CYP2C8 和 CYP3A4 代谢。由于可以通过二种同功酶介导其生物转化, 所以任一种酶抑制剂对其药动学的影响不十分明显。单剂量 200mg 伊曲康唑和 0.8mg 赛伐他汀合用后, 后者的 AUC 和 C_{max} 分别升高 27% 和 25%^[21]。另一实验表明, 200mg bid 的伊曲康唑与 0.3mg 赛伐他汀合用后, 后者的 AUC 增加也只有 15%^[22]。但是 2001 年 8 月生产该药的拜尔公司主动撤回了市场销售, 原因是由于该药单用或与其他药物如吉非贝齐等合用后可以致严重的横纹肌溶解症, 甚至导致病人死亡。由于吉非贝齐不受 CYP3A 代谢, 也不抑制 CYP3A 活性, 所以它们间的相互作用可能由非 CYP3A 途径引起^[23]。

体内试验表明氟伐他汀不是 CYP3A4 的底物, 所以与伊曲康唑合用时药动学不受影响(AUC 和 C_{max} 分别为单用时的 88% 和 103%)。然而它可由 CYP2C9 代谢, 所以与氟康唑合用时应注意相互间的作用^[24]。实验表明, 氟康唑与氟伐他汀合用后可使后者 AUC 和 C_{max} 分别增加 84% 和 44%, 提示其增幅较大^[25]。普伐他汀为较强亲水性的活性酸, 在体内代谢较低, 在其少量的代谢过程中, 部分由 CYP3A4

介导,但就其总量来说,作用不大。许多抑制 CYP3A4 活性的药物包括唑类抗真菌药对它的药动学也没有太大影响^[18,21]。

4 血管紧张素 II 受体拮抗剂

健康志愿者中,酮康唑和伊曲康唑对氯沙坦及氯沙坦的活性代谢物 E-3174 的代谢没有影响,而且氯沙坦代谢成 E-3174 也不受影响^[26]。氯沙坦在体内主要与 CYP2C9 代谢,所以氟康唑有可能影响它的代谢。16 名健康男性服用洛沙坦 100mg, qd, 在服用 10d 后合用氟康唑 200mg/d, 共合用 10d。氯沙坦的 AUC 和 C_{max} 分别增加 66% 和 30%, 达稳态时的 Cl_b 降低 41%。其活性产物 E-3174 的 AUC 和 C_{max} 分别减少 43% 和 56%^[27]。另一实验表明,氟康唑可以减少 E-3174 的 AUC 和 C_{max} 分别达 30% 的 47%^[26]。这说明氟康唑可以通过抑制氯沙坦的代谢而减少活性代谢物的生成。由于 E-3174 是氯沙坦在药理上的主要承担者,合用氟康唑很有可能降低氯沙坦的药理作用^[26]。Ibuprofen 也由 CYP2C9 介导^[28],所以氟康唑可以使 Cl_b 降低 31%, C_{max} 升高 1.2 倍^[29]。

依普罗沙坦 (eprosartan) 主要由肾和胆道清除,所以酮康唑和氟康唑对依普罗沙坦的药动学没有明显影响^[27]。

5 治疗心衰的药物

使用地高辛病人加入伊曲康唑可以产生地高辛中毒症状,如恶心、呕吐、视觉平衡失调、窦性心动过速等^[2,30]。症状一般在合用 7~13d 后最明显,地高辛的血药浓度可以增加 2~4 倍^[2]。所以国外有学者建议在合用时为了保持地高辛的治疗浓度,免于产生毒性应降低地高辛的剂量 60~75%。由健康志愿者参加的试验中,0.25mg/d 地高辛使用 20d 后与伊曲康唑合用 10d,合用后地高辛的浓度明显升高,达稳态时间延长,表明伊曲康唑合用后抑制了地高辛的消除。地高辛是 P-gp 的底物,而伊曲康唑可以抑制该转运蛋白,正因为如此,伊曲康唑抑制了 P-gp 介导的肾小管对地高辛的分泌,导致地高辛肾消除率下降,同时伊曲康唑也可以抑制地高辛在血脑屏障中由 P-gp 介导的外向转运,使得合用后可能出现中枢神经系统的中毒症状^[2]。肾小管分泌细胞的培养试验中发现酮康唑也可以抑制地高辛的转运,这表明酮康唑有类似伊曲康唑的作用。氟康唑和特比萘芬没有该作用。

左西孟旦 (levosimendan) 为新型钙敏剂,通过与肌钙蛋白 C 结合,增加肌纤维对钙的敏感性,具有

收缩力正向调节作用,开始用于急性心衰的治疗。由 12 名健康志愿者参加的随机双盲交叉试验中,服用 200mg/d 伊曲康唑共 4d 后合用 2mg 左西孟旦,合用后 PQ、QTc、QRS 间期及心率均没有明显改变,只有收缩压下降较为明显 ($P < 0.05$)。该试验表明唑类抗真菌药与左西孟旦合用看来是比较安全的^[31]。

6 β 受体拮抗剂

没有很多资料表明抗真菌药物对 β -受体阻断剂的影响。CYP2D6 在美托洛尔、普萘洛尔、卡坦洛尔 (carbetolol)、噻吗洛尔及卡维地洛尔 (carvedilol) 代谢中起主要作用^[2]。卡维地洛尔在 CYP2D6 缺乏者中有更强的作用。考虑到特比萘芬能抑制 CYP2D6 的活性,所以与美托洛尔、噻吗洛尔和卡维地洛尔等相互作用是可能的。体外试验显示卡坦洛尔虽为 CYP2D6 底物,但它主要由肾脏排泄,所以与特比萘芬的作用不太明显。吲哚洛尔与氟康唑一起在肾细胞中培养后,不影响各自的清除率,表明合用也是可能的^[32]。

总之,抗真菌药特别是酮康唑、伊曲康唑、氟康唑和特比萘芬容易干扰 CYP450 酶,从而影响由这些酶代谢的药物。作用于心血管的许多药物都是经过 CYP3A4 或(和)CYP2C9 或(和)CYP2D6 代谢,在与抗真菌药合用时应密切注意,以防不良反应的发生。值得一提的是, D0870 为新型的双三唑类化合物,它既可以抑制 CYP2C9 和 CYP3A4 的活性,但也可以诱导 CYP3A4 的活性,而且在动物实验中它还能引起 QT 间期延长或(和)Tdp,使该药与其他药物合用时的相互作用更加复杂。有报道该药的开发已经停止,看来是考虑到了它的不良反应和它与其他药物互用后可能产生的不良后果^[33]。

参考文献:

- [1] Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition[J]. Clin Pharmacokinet, 2000, 38(1):41.
- [2] Venkatakrisnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism[J]. Clin Pharmacokinet, 2000, 38(2):111.
- [3] McKillop D, Back DJ, McComick AD, et al. Preclinical and in vitro assessment of the potential of D0870, an antifungal agent, for producing clinical drug interactions[J]. Xenobiotica, 1999, 29(4):395.
- [4] Ohyama K, Nakajima M, Nakamura S, et al. A significant role of human cytochrome P450 2C8 in anidazole N-deethylation: an approach to predict the contribution with relative activity factor[J]. Drug Metab Dispos, 2000, 28(11):1303.
- [5] Damkier P, Hansen LL, Brosen K. Effect of diclofenac, disulfiram, itraconazole, grapefruit juice and erythromycin on the pharmacokinetics

- of quinidine[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1999, 48(6): 829.
- [6] Wang JS, Backman JT, Wen X. Fluvoxamine is a more potent inhibitor of lidocaine metabolism than ketocozazole and erythromycin in vitro[J]. *Pharmacol Toxicol*, 1999, 85(5): 201.
- [7] Isohanni MH, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of erythromycin and itraconazole on the pharmacokinetics of oral lignocaine[J]. *Pharmacol Toxicol*, 1999, 84(3): 143.
- [8] Zhang L, Fitzloff JF, Engel LC, *et al.* Species difference in stereoselective involvement of CYP3A in the mono-N-dealkylation of disopyramide[J]. *Xenobiotica*, 2001, 31(2): 73.
- [9] Salila WI. Dofetilide (Tikosyn): a new drug to control atrial fibrillation[J]. *Cleve Clin J Med*, 2001, 68(4): 353.
- [10] Labbe L, Turgeon J. Clinical pharmacokinetics of mexiletine[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1999, 37(5): 361.
- [11] Niwa T, Shiraga T, Mitani Y, *et al.* Stereoselective metabolism of ciberzoline, an antiarrhythmic drug, by human and rat liver microsomes: possible involvement of CYP2D and CYP3A[J]. *Drug Metab Dispos*, 2000, 28(9): 1128.
- [12] Isohanni MH, Neuvonen PJ, Palkama VJ, *et al.* Effect of erythromycin and itraconazole on the pharmacokinetics of intravenous lignocaine[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998, 54: 561.
- [13] Heinig R, Adelmann HG, Ahr G. The effect of ketoconazole on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of nisoldipine[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1999, 55(1): 57.
- [14] Jalava K-M, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Itraconazole greatly increases plasma concentrations and effects of felodipine[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1997, 61: 410.
- [15] Kremens B, Brendel E, Bald M, *et al.* Loss of blood pressure control on withdrawal of fluconazole during nifedipine therapy[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1999, 47: 707.
- [16] Sandstrom R, Knutson TW, Knutson L, *et al.* The effect of ketoconazole on the jejunal permeability and CYP3A metabolism of (R/S)-verapamil in humans[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1999, 48(2): 180.
- [17] Suzuki A, Iida I, Tanaka F, *et al.* Identification of human cytochrome P-450 isofoms involved in metabolism of R(+)- and S(-)-gallopamil: utility of in vitro disappearance rate[J]. *Drug Metab Dispos*, 1999, 27(11): 1254.
- [18] Neuvonen PJ, Kantola T, Kivisto KT. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1998, 63: 332.
- [19] Neuvonen PJ, Jalava K-M. Itraconazole drastically increase plasma concentrations of lovastatin and lovastatin acid[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1996, 60(1): 54.
- [20] Kivisto KT, Kantola T, Neuvonen PJ. Different effects of itraconazole on the pharmacokinetics of fluvastatin and lovastatin[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1998, 46: 49.
- [21] Mazza AL, Lassetter KC, Shamblen EC, *et al.* Itraconazole alters the pharmacokinetics of atorvastatin to a greater extent than either cerivastatin or pravastatin[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2000, 68(4): 391.
- [22] Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on cerivastatin pharmacokinetics[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1999, 54(11): 851.
- [23] Backman JT, Kyrklund C, Kivisto KT, *et al.* Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2000, 68(2): 122.
- [24] Scripture CD, Pieper JA. Clinical pharmacokinetics of fluvastatin[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2001, 40(4): 263.
- [25] Kantola T, Backman JT, Niemi M, *et al.* Effect of fluconazole on plasma fluvastatin and pravastatin concentrations[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2000, 56(5): 225.
- [26] Kaukonen K-M, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Fluconazole but not itraconazole decreases the metabolism of losartan to E-3174[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998, 53: 445.
- [27] Kazierad DJ, Martin DE, Blum RA, *et al.* Effect of fluconazole on the pharmacokinetics of eprosartan and losartan in healthy male volunteers[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1997, 62(4): 417.
- [28] Bourrie M, Meunier V, Berger Y, *et al.* Role of cytochrome P-450 2C9 in irbesartan oxidation by human liver microsomes[J]. *Drug Metab Dispos*, 1999, 27(2): 288.
- [29] Kovacs S, Wilton JH, Blum RA. Steady state (SS) pharmacokinetics (PK) of irbesartan alone and in combination with fluconazole[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1999, 65(2): 132.
- [30] Mathis AS, Friedman GS. Coadministration of digoxin with itraconazole in renal transplant recipients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 37(2): E18.
- [31] Antila S, Honkanen T, Lehtonen L, *et al.* The CYP3A4 inhibitor itraconazole does not affect the pharmacokinetics of a new calcium-sensitizing drug levosimendan[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1998, 36(8): 446.
- [32] Gross AS, McLachlan AJ, Minns I, *et al.* Simultaneous administration of a cocktail of markers to measure renal drug elimination pathways: absence of a pharmacokinetic interaction between fluconazole and simvastatin, p-aminohippuric acid and pindolol[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 51(6): 547.
- [33] Williams KJ, Denning DW. Termination of development of D0870[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 47(5): 720.

收稿日期: 2001-09-04