

42例伏立康唑治疗肺真菌感染患者的不良反应*

蔡然¹ 张杰根² 刘晓蒙¹ 戴富林²
1 河北省涿州市医院药剂科 (河北涿州 072750)
2 河北省涿州市医院呼吸内科 (河北涿州 072750)

【摘要】目的：评价伏立康唑治疗肺真菌感染的不良反应。方法：2012 年 3 月至 2012 年 12 月，临床药师在呼吸科病房对应用伏立康唑的患者给予药学监护，重点监测不良反应。对应用伏立康唑前后进行相关的实验室检查，采用 Naranjo 法评定药物与不良反应因果关系。对患者的用药情况，不良反应发生时间、临床表现、持续时间、处理方法、临床转归等进行描述与评价。结果：42 例患者中 15 例发生伏立康唑相关不良反应，不良反应发生率为 35.7%。由于相互作用导致严重不良反应 2 例。结论：伏立康唑易发生药物相互作用，不良反应较多，应密切监测不良反应，谨慎合并用药。

【关键词】伏立康唑；肺真菌病；不良反应；临床药师

【中图分类号】R978.5;R969.3 【文献标志码】A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.02.013

Adverse Reactions of Voriconazole in 42 Patients with Pulmonary Mycoses Cai Ran¹, Zhang Jie-gen², Liu Xiao-meng¹, Dai Fu-lin² (1Department of Pharmacy, 2Department of Respiratory Medicine, Zhuozhou Hospital Hebei Province, Zhuozhou, 072750, China)

【Abstract】Objective: To evaluate the adverse reactions of voriconazole for pulmonary mycoses. Methods: From March 2012 to December 2012, the clinical pharmacist took pharmaceutical care for patients who received voriconazole and focused on the monitoring of adverse reactions in respiratory department. Related laboratory tests were conducted before and after the administration of voriconazole, and the evaluation of causality between drugs and adverse reactions were performed using the Naranjo. We described and evaluated the situation of drug use, and occurrence time, clinical manifestations, duration, treatment methods, and clinical outcome of the adverse reactions. Results: 15 of 42 patients had adverse reactions related to voriconazole, the incidence of adverse reactions was 35.7%. Among them, 2 cases developed serious adverse reactions due to the drug interactions. Conclusion: Voriconazole has multiple adverse reactions and prones to developing drug interactions, so close monitoring of adverse reactions and cautious drug combinations are required in the clinical.

【Key words】voriconazole; pulmonary mycoses; adverse reactions; clinical pharmacist

侵袭性真菌病 (IFD) 是临床常见的感染类型，我国 IFD 的主要病原体为曲霉菌、隐球菌和念珠菌，肺是最常见的靶器官，临床上肺部真菌感染 (IPFI) 日益成为器官移植受者、恶性血液病和恶性肿瘤患者以及其它危重病患者的死亡原因之一。临床常用的药物有以氟康唑为代表的唑类，以两

性霉素 B 为代表的多烯类以及以卡泊芬净为代表的棘白霉素类。伏立康唑是一种新型广谱三唑类抗真菌药，通过抑制真菌中由细胞色素 P₄₅₀ 介导的 14 α -甾醇去甲基化，抑制麦角甾醇的生物合成而产生抗真菌作用，抗菌谱包括念珠菌属、隐球菌属、曲霉菌属、镰刀霉菌属和荚膜组织胞浆

*基金项目:保定市科学技术研究与发展指导计划 (12ZF040)

菌等致病真菌，目前在肺真菌感染防治中发挥重要的作用，是治疗肺曲霉菌感染的一线用药。本文对我院 2012 年 3 月至 2012 年 12 月的呼吸科 42 例肺真菌感染患者伏立康唑应用的安全性进行分析。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本文分析对象为我院 2012 年 3 月至 2012 年 12 月收治的 42 例肺真菌感染应用伏立康唑的患者，所有患者均符合《侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则（草案）》。其中男性 31 例，女性 11 例，年龄 50 ~ 88 岁，平均 76 岁；IFD 诊断分类为临床诊断 27 例，拟诊 15 例。其中慢性阻塞性肺疾病急性加重 23 例，慢性支气管炎合并感染 5 例，支气管扩张合并感染 3 例，肺炎 8 例，支气管哮喘 3 例。42 例患者中，病原菌确定均为痰培养。其中克柔念珠菌感染 4 例；曲霉菌感染 22 例；曲霉菌合并白色念珠菌感染 1 例；15 例未培养出真菌，为经验性治疗。

1.2 方法

2012 年 3 月至 2012 年 12 月，临床药师在呼吸科病房对应用伏立康唑的患者给予药学监护，对不良反应给予重点监测。应用伏立康唑前后进行相关的实验室检查。并对患者的用药情况、不良反应发生时间、临床表现、持续时间、处理方法、临床转归等进行描述性分析。药品应用为静脉注射用伏立康唑（规格 0.1g），伏立康唑胶囊（规格 50mg）。42 例患者均为第 1 天给予负荷剂量 6mg · kg⁻¹，12h 1 次 iv；第 2 天给予维持量 4mg · kg⁻¹，12h 1 次 iv；病情稳定后改为口服给药。全组静脉用药的平均时间为 11（2~25）d，口服用药的平均时间为 44（4~160）d，平均治疗时间为 62（4~168）d。本组患者均进行了随访，直至患者停药。

1.3 药品不良反应报告的关联性评价

采用 Naranjo^[1] 进行药物与不良反应关联性评价，分析可疑的伏立康唑不良反应，评定药物与不良反应因果关系级别：①总分 ≥ 9 分为肯定有关；②总分 5~8 分为很可能有关；③总分 1~4 分为可能有关；④总分 ≤ 0 分为可疑。以前 3 项统计不良

反应发生率。

1.4 严重程度的判定

对发生的不良反应进行严重程度的分级。轻度：轻微的药品不良反应症状或疾病，停药后很快好转的，无须治疗；中度：造成患者短暂损害，不需要住院或延长住院时间，需要治疗或干预，易恢复；重度：①引起死亡；②致癌、致畸、致出生缺陷；③对生命有危险并能够导致人体永久的或显著的伤残；④对器官功能产生永久损伤；⑤导致住院或住院时间延长。

2 结果

2.1 停药原因

42 例患者停药原因：①肺真菌感染情况好转（32 例）；②患者死亡（2 例）；③不能耐受不良反应（3 例）；④经济因素（5 例）。

2.2 不良反应发生情况

15 例患者（Naranjo 评分均 ≥ 5 分）发生伏立康唑相关不良反应，不良反应发生率为 35.7%，其中轻度不良反应 4 例，中度不良反应 8 例，重度不良反应 3 例。本组病例有 3 例为严重脑血管后遗症患者，痴呆状态，不能正确表述病情，只能通过检验结果判断有无不良反应。在发生不良反应的患者中男性 9 例，女性 6 例；平均年龄 78 岁；基础疾病为慢性支气管炎合并感染的 3 例、慢性阻塞性肺疾病急性加重 9 例；肺炎合并真菌感染 3 例。

表 1 伏立康唑不良反应的发生率、构成比和临床表现

累及器官	发生率/%	构成比/%	临床表现
神经系统	23.80(10/42)	66.67	手抖 1 例，谵妄、胡言乱语 9 例，嗜睡 5 例，颈项强直 2 例
肝胆系统	7.14(3/42)	20.00	转氨酶、胆红素升高 3 例
肾脏	7.14(3/42)	20.00	肌酐、尿素升高 3 例，血钾升高、血钠降低，少尿 2 例
外周水肿	4.76(2/42)	13.33	踝部水肿 1 例、双上下肢、腹壁水肿 1 例
眼睛	4.76(2/42)	13.33	视力模糊 2 例
肌肉	2.38(1/42)	6.67	双下肢乏力、不能咀嚼、吞咽困难 1 例

2.3 不良反应的处理及转归

13 例由伏立康唑导致的不良反应停药后好转，

无后遗症；其中 2 例患者死亡：1 例用药后持续腹壁、双下肢水肿，出院 5d 后死亡，死亡原因不明；2 例因不良相互作用致急性肾损伤，1 例经治疗好转，1 例死亡。

2.4 典型病例报告

2.4.1 患者男性，82 岁，主因肺部感染经验性应用静脉用伏立康唑 0.2g，q12h，首次给予负荷剂量 0.3g，q12h，15d 后续贯给予口服 0.2g，q12h，应用 5d 未出现不良反应，肝肾功能正常，后因患者返酸给予泮托拉唑后，出现不良相互作用，导致患者出现急性肾衰竭，肝功能损害，嗜睡、谵妄、胡言乱语、颈项强直等神经系统不良反应，双下肢肌肉无力、疼痛、咀嚼吞咽无力等药物性肌病等，经吸氧、补液、利尿、保肾、保肝、催醒等，患者神经系统损害、肝肾功得到恢复，肌肉损害好转，出院仍保留胃管进食，出院 10d 后回访患者无不适主诉。

2.4.2 患者男性，77 岁，既往有酒精性肝病病史，主因卒中后克柔念珠菌肺炎静脉应用伏立康唑 0.2g，q12h，首次给予负荷剂量 0.3g，q12h，应用伏立康唑第二天患者出现双侧肢体的麻木，上肢的轻微抖动，停药后反应消失，考虑和伏立康唑的应用相关。

2.4.3 患者男性，68 岁，主因慢性支气管炎合并肺部感染，经验性静脉应用伏立康唑 0.2g，q12h，首次给予负荷剂量 0.3g，q12h，7d 后序贯给予口服 0.2g，q12h，共 10d 后，复查生化，发现转氨酶升高、肌酐、尿素升高，出现肝功能不全、肾功能不全，未停药，经保肝、保肾治疗，指标都恢复正常。

2.4.4 患者男性，76 岁，主因慢性阻塞性肺疾病合并肺曲霉菌感染，静脉应用伏立康唑 0.2g，q12h，首次给予负荷剂量 0.3g，q12h，6d 后序贯给予口服 0.2g，q12h，在应用伏立康唑后即出现腹壁及双上下肢的水肿，给予布美他尼，呋塞米、螺内酯利尿，水肿不缓解，由于治疗需要，未停用伏立康唑，治疗 11d 后，患者死亡。死亡原因不明，水肿持续至患者死亡。

3 讨论

2008 年伏立康唑被美国感染病协会推荐为深

部真菌感染的首选用药，其不良反应较常见。本组病例不良反应的发生率为 35.7%。高龄患者按常规应用伏立康唑时，易发生不良反应。这和高龄患者存在肝脏代谢酶功能下降有关^[2]。伏立康唑通过肝脏代谢，肝功能受损会导致血药积聚，因此高龄患者应用伏立康唑应给予更多的关注。

本组病例发生神经系统不良反应的病例较多，16 例患者中 5 例出现了不同程度的神经系统症状，主要表现为手抖、谵妄、胡言乱语、嗜睡、颈项强直，停药后可消失，无后遗症。国内有应用国产伏立康唑导致手颤抖的报道^[3]，具体机制不明。适当减少药物维持剂量或延长给药时间间隔可减少精神障碍的发生，一旦出现精神障碍应立即停药^[4]。

伏立康唑说明书显示周围水肿的发生率为 1.1%，是伏立康唑少见的不良反应。本组病例出现了 2 例与伏立康唑相关的周围水肿，其中 1 例因水肿只局限于足、踝部，未予处理，后因患者不能耐受，出院后服药 2 周自行停药，停药后水肿消失，提示水肿和伏立康唑相关。1 例出现双上下肢的水肿及腹壁的水肿，给予利尿药后不能缓解。该患者同时应用可以导致体液潴留的甲泼尼龙，但停用甲泼尼龙 5d 后水肿未能减轻，可以排除由甲泼尼龙导致的体液潴留，考虑水肿和伏立康唑相关。临床医生应提高对伏立康唑导致周围水肿的认识，及时调整治疗，保证疾病治疗的成功。并注意与肾功能不全、右心功能不全、静脉血栓、低蛋白血症相鉴别。伏立康唑导致周围水肿的原因尚不明确，其发生机制、临床特征、危险因素等需进一步研究。

据报道应用伏立康唑导致视力障碍的发生率为 30%^[5]。本组 1 例患者应用伏立康唑 15d 后出院，出院继续服药 2 周，因无法耐受视觉模糊而停药，停药后视觉模糊消失。住院期间未出现视觉模糊的症状，视觉模糊为随访患者时患者描述，其具体出现时间描述不清。

伏立康唑主要通过肝脏代谢，可导致肝功能损害，主要表现为转氨酶及胆红素水平的升高，应用伏立康唑时应充分考虑患者的基础肝肾功能状态，老年患者及既往有肝功能不全的患者在应用伏立康唑时应密切监测肝功能，以防发生肝损害，加重病情。当转氨酶升高 > 5 倍并出现肝功能不全的临床

表现时,应考虑停药。本组病例观察到的肝功能损害较少,可能是由于应用伏立康唑时给予了复方甘草酸苷保肝治疗。

中度到严重肾功能减退(肌酐清除率 $<50\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)的患者应用本品时,可发生赋形剂磺丁倍他环糊精钠(SBED)蓄积。此种患者宜选用口服给药,除非应用静脉制剂的利大于弊。这些患者静脉给药时必须密切监测血清肌酐水平,如有异常增高应考虑改为口服给药。由于口服制剂吸收快,吸收稳定,口服后绝对生物利用度高,可以达到96%,可以序贯治疗。及时实施静脉注射至口服转换疗法以减少静脉治疗时间还可以减轻患者负担,增加患者治疗的依从性,提高肺真菌患者的治愈率。

伏立康唑与质子泵抑制药(PPI)的相互作用:伏立康唑在体内经CYP2C19、CYP2C9和CYP3A4代谢,其中CYP2C19是其主要的代谢酶;同时该药也是上述3种酶的抑制药,可能与 P_{450} 同工酶代谢的药物相互作用,导致或加重不良反应的发生。说明书中显示伏立康唑与奥美拉唑(每日单剂40mg)同时应用时,伏立康唑的 C_{max} 和 AUC_τ 分别增高15%和41%。伏立康唑对于作为CYP2C19底物的质子泵抑制药的代谢也有抑制作用,与伏立康唑合用时奥美拉唑的 C_{max} 和 AUC_τ 分别增高116%和280%。因此当服用奥美拉唑者开始服用伏立康唑时,建议将奥美拉唑的剂量减半。国内已有伏立康唑与奥美拉唑及埃索美拉唑并用导致严重不良反应的病例报道^[6-7]。本组的1严重不良反应病例,在排除了其它疾病进展及合并用药的相互作用后,确定为伏立康唑联用泮托拉唑导致的器官损害,虽然两种药都使用了常规的剂量,但泮托拉唑的肝脏药物代谢酶抑制作用导致伏立康唑的血药浓度急剧升高,过高的伏立康唑血药浓度也可抑制泮托拉唑的代谢,患者的肌病、神经系统症状、肝功能损害及急性肾衰竭可能是伏立康唑和泮托拉唑共同作用的结果。该患者经治疗后好转出院。本组病例中有4例合用了泮托拉唑,3例未发生严重不良反应,1例出现严重不良反应,这和伏立康唑的药代动力学特点有关。该患者未进行血药浓度监测,

不能确定两种药物对血药浓度相互影响的程度。建议临床医生在使用伏立康唑治疗时,应注意患者的肝功能及有无合并使用对肝药酶有抑制或诱导作用的药物。尤其是与CYP2C19有抑制作用的药物联合使用时,有必要对患者进行血药浓度监测^[8]。或在并用这些药物时选择对肝药酶影响小的棘白霉素类。

总之,伏立康唑导致的不良反应较常见,但耐受性良好,多为中度不良反应,停药后可恢复。严重不良反应见于不良的药物相互作用。常见的不良反应为神经系统不良反应、周围水肿、肝肾功能实验值异常等,临床工作者应给予足够的重视。呼吸科的肺真菌感染患者以老年人居多,多存在各种肺部基础疾病和其它器官功能障碍,药物代谢复杂;治疗用药较多,药物之间的相互作用更为复杂。不良反应评价起来较困难,因此在用药期间应严密监测患者用药情况,不断总结经验,在具体工作实践中提高对不良反应的识别及对风险信号的提取能力,实现用药安全、有效和经济。

【参考文献】

- [1] 李俊. 临床药理学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 168-169.
- [2] Jeu L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, et al. Voriconazole[J]. Clin Ther, 2003, 25(5): 1321-1381.
- [3] 刘玮, 杨新良, 王雪松, 等. 国产伏立康唑治疗耐氟康唑念珠菌深部感染疗效观察[J]. 临床药物治疗杂志, 2007, 5(1): 32-34.
- [4] 戴志初, 蔡绍曦, 赵海金, 等. 伏立康唑致精神障碍的临床特征和危险因素分析[J]. 浙江临床医学. 2012, 14(4): 393-396.
- [5] Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: A new triazole antifungal agent[J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(5): 630-637.
- [6] 曲彩红, 雷姿颖. 伏立康唑与埃索美拉唑联用致乙型肝炎肝硬化并肺部侵袭性真菌感染患者横纹肌溶解症[J]. 今日药学, 2011, 21(11): 686-688.
- [7] 曲彩红, 黎小妍. 伏立康唑与奥美拉唑可能的不良相互作用致肌病及肝功能恶化[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(6): 374-377.
- [8] Pasqualotto AC, Xavier MO, Andreolla HF, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring: focus on safety[J]. Expert Opin Drug Saf, 2010, 9(1): 125-137.