

伏立康唑的严重不良反应及防治措施

蔡然¹ 张杰根² 刘晓蒙¹

1 河北省涿州市医院药剂科临床药学室 (河北省涿州市 072750)

2 河北省涿州市医院呼吸内科 (河北省涿州市 072750)

【摘要】 伏立康唑在国内外侵袭性真菌感染治疗中具有极其重要的地位,其报道的不良反应包括神经系统损害、肝胆系统损害、视觉损害、皮肤反应、变态反应、肾功能损害、周围性水肿、骨髓炎、低血糖等。应用时应充分了解药品可能出现的不良反应及药物间的相互作用,正确判断疾病治疗过程中出现的变化,及时调整治疗。

【关键词】 伏立康唑; 药物不良反应; 抗真菌药

【中图分类号】 R978.5

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.03.010

Serious adverse reactions and prevention measures for voriconazole Cai Ran¹, Zhang Jie-gen², Liu Xiao-meng¹. 1 Department of Pharmacy, 2 Department of Respiratory Medicine, Zhuozhou Hospital, Hebei Province, Zhuozhou 072750, China

【Abstract】 Voriconazole have an extremely important position in the treatment of invasive fungal infections at home and abroad. Reported adverse reactions include nervous system damage, the hepatobiliary system damage, visual impairment, skin reactions, allergic reactions, renal dysfunction, peripheral edema, periostitis, hypoglycemia. We should be fully aware of drugs that may arise between adverse reactions and drug interactions, the right to determine the changes that have occurred in the course of disease treatment, so as to adjust treatment in time.

【Key Words】 Voriconazole; Drug adverse reaction; Antifungal agents

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产生抗真菌作用。临床上用于治疗氟康唑耐药的念珠菌引起的严重侵袭性感染、侵袭性曲霉菌病、足放线菌属和镰刀菌属引起的严重感染以及免疫缺陷患者的进行性、可威胁生命的感染。随着伏立康唑在临床上应用的增多,关于其不良反应的报道也日益增多。

1 神经系统损害

1.1 中枢神经系统损害

精神障碍是伏立康唑在临床治疗上最为常见的不良反应,发病率 28.13%^[1]。临床表现以谵妄状态、幻视幻听、情感亢奋多见(95.8%),平均在用药(3 \pm 2)d 后出现,停药(2 \pm 1)d

后症状完全消失,且无精神系统后遗症^[2]。刘丽华等^[3]报道 1 例女性患者因念珠菌肺炎应用伏立康唑致精神症状。应用伏立康唑第 5 日患者出现精神兴奋,欣快激动,言语偏多,入睡困难。此后患者神志清楚,但精神兴奋、欣快、多言持续并逐渐加重,至用药第 12 天,出现定向障碍、情绪亢奋、思维奔逸、整夜无法入睡,立即停药。停药后精神症状逐渐减轻,停药 2d 后精神症状完全消失。

Zonios 等^[4]对 72 例应用伏立康唑治疗的患者进行跟踪调查,其中有 12 例出现不同程度的幻视,幻听等精神症状。其中 8 例患者在停药短时间内症状消失,2 例患者在将注射剂改为口服片剂后,症状消失;2 例患者只在用药第一天出现轻微的精神症状,并未停药症状即消失。

伏立康唑致精神障碍的具体机制目前尚不

完全清楚,一些国外研究认为可能与伏立康唑在体内较高的血药浓度有关。因伏立康唑能通过血-脑脊液屏障,直接提高脑脊液的药物浓度,当血药谷浓度 $\geq 5.5\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时出现精神障碍的概率达 30% 以上^[5]。伏立康唑在人体内的血药浓度主要受代谢及摄入药量两方面影响,该药经静脉或消化道进入体内,主要通过肝脏细胞色素 P₄₅₀ 同工酶 CYP2C19、CYP2C9、CYP3A4 等生物转化代谢,产生无活性的 UK-121、UK-2657。有文献^[6-7]报道肝功能受损会导致血药积聚。据戴志初等^[2]研究,老年患者因肝脏清除能力下降,更易导致药源性精神障碍;对于应用伏立康唑的患者,年龄及每日单位体重药物维持剂量是出现精神障碍的危险因素。高龄患者按常规应用伏立康唑粉剂、片剂时,应警惕出现精神障碍,应给予更多的关注。适当减少每日单位体重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。

1.2 周围神经系统损害

Tsiodras 等^[8]报道,1 例因念珠菌和曲霉菌感染的 43 岁患者在应用伏立康唑治疗 10 周后出现剧烈的四肢疼痛。初始症状为双侧腓骨及双足持续针刺样痛,且有麻木和灼烧感。2 周内,症状持续恶化,疼痛感蔓延至上肢乃至全身,使患者不能耐受。查体显示双足本体感觉,震动感及针刺感减弱;对肌电图及神经传导的研究表明为脱髓鞘性多发性神经病,伴有明显胫后神经及腓神经传导速度的减慢。考虑可能为伏立康唑引起的不良反应,停用伏立康唑,患者疼痛缓解,神经症状逐渐消失。

伏立康唑周围神经系统的不良反应比较少见,症状严重且有致残的危险,应引起特别注意。因此,医生在临床使用伏立康唑治疗时应密切注意患者神经系统的不良反应,一旦出现,应及时进行用药调整。

2 肝胆系统损害

肝胆系统的损害占伏立康唑不良反应的构

成比为 19.79%^[1],居伏立康唑不良反应的第二位,常见于肝功能异常、转氨酶升高、黄疸,这可能与其较高的血药浓度和(或)剂量有关。绝大多数患者不影响继续用药,或调整剂量后可缓解。周亚莉^[9]报道 1 例 34 岁男性患者,因侵袭性曲霉菌病应用伏立康唑致肝功能损伤,患者入院第二天给予伏立康唑抗感染,入院第五天、第八天查血生化,患者转氨酶均升高,入院第 14 天,停用伏立康唑,入院第 16 天复查血生化,肝酶明显下降,确定该患者转氨酶升高与伏立康唑使用相关。

建议在临床使用伏立康唑治疗时应注意监测患者肝功能,以防发生更严重的肝脏损害。如果临床症状体征与肝病发展相一致,应考虑停药。急性肝功能不全患者无需调整用药,但轻到中度肝硬化(肝功能 Child-Pugh 分级为 A 或 B 级)患者接受伏立康唑治疗,其维持剂量应减半;而有严重肝脏疾病的患者不宜使用伏立康唑。

3 视觉损害

据报道,约 30% 患者应用伏立康唑会出现视觉异常,包括视力模糊,畏光,色觉改变等^[10]。视幻觉症状较为常见^[4,11]。赵欣等^[12]报道 1 例男性患者因曲霉菌感染应用伏立康唑,第 3 次静脉滴注伏立康唑后,患者出现视物黄色,后将伏立康唑改为 200mg,口服用药第 2 天,患者黄视症状明显减轻,第 6 天,症状完全消失。继续口服伏立康唑 9d,其间患者未再出现黄视。

法国药物警戒数据库资料显示,伏立康唑所导致的视觉异常不会破坏视网膜和视觉皮层,这种不良反应通常是可逆的,症状一般出现在初始用药 1 周内,随着改变用法和用量(停药、静脉给药更换为口服给药、降低剂量等),症状可减轻或者消失;同时联用氟喹诺酮类药物时,视觉幻觉易发^[13],应避免联合应用。

4 皮肤反应

伏立康唑导致的皮肤损害包括与光照相关的假卟啉症,光敏反应,光毒性以及严重的

Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症等, 发病率小于 10%。Miller 等^[14]报道 1 例 39 岁女性患者因感染球孢子菌脑膜炎应用伏立康唑治疗 3 年导致严重的皮肤损害。患者在口服伏立康唑约 1 年后, 暴露于日光的皮肤开始出现严重的红疹, 在接下来的 2 年里, 脸部, 上部躯干, 四肢侧肌等部位不断出现新的色素斑。病理学检查为原位黑色素瘤, 经 Mohs 外科手术全部清除。之后患者停用伏立康唑, 并被要求每 3 ~ 6 个月做一次全面的皮肤检查, 密切监测是否有新的黑色素瘤出现。

Vöhringer 等^[15]也报道了一个患有急性髓细胞性白血病的 8 岁男孩应用伏立康唑预防曲霉菌二次感染, 用药约一年后, 皮肤开始出现对阳光异常敏感, 继而所有暴露于阳光的部位出现严重的水泡, 晒伤, 尽管采取了防晒措施, 症状持续 6 个月仍未消失。考虑到可能为伏立康唑引起的严重不良反应, 停用伏立康唑数月后, 皮肤症状未再次出现。

目前, 伏立康唑引发光毒性的病理机制尚不完全清楚, 但是推测长期伏立康唑预防或治疗侵袭性真菌感染的患者具有较低的免疫力, 这很可能成为一些潜在疾病的发生因素。

因为其严重的光毒性, 长时间应用伏立康唑预防真菌感染需要仔细权衡, 必要时积极寻找替代方案, 尤其在儿童中的使用应受到严格限制。Bernhard 等^[16]在研究伏立康唑对儿童光毒性的文章中指出, 当使用伏立康唑治疗时, 必须确保采取严格的日光防护, 且具有光毒性皮肤反应的儿童可能需要终身在皮肤科随访。

5 变态反应

由伏立康唑引起的变态反应在临床上比较少见, 许湘军等^[17]报道 1 例女性患者因真菌性肺炎应用伏立康唑注射液致支气管痉挛。首次及第二次用药时, 在开始滴注 1h 左右出现呼吸困难、胸闷、肺部哮鸣音, 立即停药, 给予甲泼尼龙 40mg、氨茶碱 250mg 静脉滴注解痉, 呼吸困难症状缓解, 双肺哮鸣音消失。后将伏立康唑更换为卡泊芬净, 未再次出现上述。

Gençer 等^[18]报道了 1 例女性患者因颈椎侵袭性曲霉病复发静脉滴注伏立康唑导致血管性水肿。该患者在使用伏立康唑第 10 天时出现咽痛, 嘴唇及舌头肿胀, 呼吸困难。静脉滴注抗组胺药物 2d 后, 症状逐渐消失。排除了其他食物、药物及疾病等原因导致的血管性水肿, 确定了血管性水肿与伏立康唑唯一的因果关系。

因此临床医生在使用伏立康唑时, 应密切关注由伏立康唑引起的这种少见而又极其严重的不良反应。尤其是用于肺部感染的病人, 注意和肺部感染的临床症状相鉴别, 正确判断疾病治疗时出现的变化, 及时调整药物的治疗方案, 保证治疗安全有效。

6 肾功能损害

曾惠清等^[19]报道 1 例 71 岁男性患者因肺曲霉病应用伏立康唑导致急性肾衰竭。第一天 300mg, 静脉注射, 第二天为 200mg, 静脉注射, 每天 2 次。4d 后出现少尿 $300\text{ml} \cdot 24\text{h}^{-1}$, BUN $28.32\text{mmoL} \cdot \text{L}^{-1}$, SCr $318\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。遂停用伏立康唑, 改为米卡芬净 $100\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 静脉滴注, 并予吸氧、补液、血液透析等处理。血液透析 3d 后肾功能恢复正常, 尿量正常。

静脉用伏立康唑中含有磺丁倍他环糊精钠 (SBECD), 研究显示 SBECD 堆积可引起尿道上皮细胞空泡变性, 造成肾脏损害; 当中度到重度肾功能损害 (肌清除率 $< 50\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$) 时, SBECD 会蓄积, 此时不能选择静脉制剂, 可以选择口服制剂。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制剂给药, 伏立康唑可通过血液透析而被清除, 但一般接受血液透析的患者无需调整剂量。

7 周围性水肿

伏立康唑药品说明书显示周围性水肿发病率约 $< 1\%$, 陈小容等^[20]报道 1 例 80 岁老年男性患者因肺曲霉病应用伏立康唑致严重全身水肿。应用注射用伏立康唑 3d 后出现全身水肿, 为凹陷性水肿, 腹胀明显, 腹部膨隆。B 超示:

胸腔及腹腔均见少量积液, 体重由用药前 75kg 增加至 85.5kg。应用 9d 后停用伏立康唑, 改为伊曲康唑胶囊后, 患者精神明显好转, 未使用利尿药, 尿量明显增多, 腹胀及全身水肿明显减轻, 患者体重逐渐恢复正常。

伏立康唑引起水肿的发生机制目前尚不明确。在临床应用中出现全身水肿可能会常规考虑肾功能不全、右心功能不全、静脉血栓、低蛋白血症等, 应注意鉴别。

8 骨膜炎

Rossier 等^[21]报道 1 例 42 岁女性患者因真菌性眼内炎使用伏立康唑而导致骨膜炎。有文献报道, 伏立康唑引发的骨膜炎临床表现多为继发性骨关节肥大症, 是一种以杵状指、管状骨骨膜炎, 滑液外溢为特点的综合征。本例患者在应用伏立康唑常规治疗 4 个月 after 出现剧烈弥散性骨骼肌肉痛, 考虑到为伏立康唑引起的严重不良反应, 立即停药, 停药 5d 后, 症状缓解, 4 个月 after, 影像学异常消失。Skiles 等^[22]也报道了 1 例 16 岁急性白血病患者因镰刀菌感染应用伏立康唑治疗 6 个月 after 出现手指肿大、疼痛以及弥散性骨骼肌肉痛。影像学显示骨膜病变。7 周内, 疼痛加剧并蔓延至双侧手臂、右腿及左足。停用伏立康唑 3 周后, 疼痛完全消失。本例患者在不良反应发生期间被监测到血浆氟浓度达 $24.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 停用伏立康唑 3 周后, 氟水平降至 $6.7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

关于伏立康唑这一不良反应的发病机制, 氟中毒是导致骨膜畸形的直接原因。每 400mg 的伏立康唑便含有氟元素 65mg, 人体内的氟元素主要聚集在骨骼和牙齿, 高剂量氟摄入影响骨组织代谢, 引发骨疾病。

9 低血糖

低血糖是伏立康唑导致的一种具有潜在的生命威胁的并发症, 国内外鲜有报道。Lyoen 等^[23]报道 1 例由伏立康唑(威凡, 美国辉瑞公司生产)导致的低血糖。1 例 51 岁男性患者在使用伏立康唑治疗 1 个月 after 连续 3 ~ 4d 早

晨出现晕厥伴随出冷汗, 低血糖症状。停用伏立康唑, 连续静脉注射葡萄糖 8d 后, 血糖恢复正常。在治疗期间, 伏立康唑未超出规定剂量且无其他可导致低血糖症状的药物相互作用。根据 Ghatak 等^[24]报道, 1 例被蛇咬伤的印度男性患者在住院期间感染烟曲霉菌, 应用伏立康唑治疗导致急性低血糖症, 治疗方法为肠内给药, 负荷剂量 400mg, 每 12 小时 1 次; 治疗量 200mg, 每 12 小时 1 次。在开始应用伏立康唑的第 20 个小时, 患者开始出现嗜睡, 且血糖浓度降至 $41 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 。给予间断推注 25% 葡萄糖注射液, 低血糖症状不能缓解, 在之后的 48h 内为维持正常血糖水平, 给予静脉泵入 50% 葡萄糖 $50 \sim 100 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$ 。考虑到患者低血糖症状为伏立康唑的不良反应, 于治疗第三天改用两性霉素 B, 在停用伏立康唑的 18h 内, 停止注射 50% 葡萄糖, 且在该患者住院期间, 低血糖未再次发作。白红等^[25]也报道了 1 例念珠菌感染患者因伏立康唑与精蛋白锌重组人胰岛素注射液合用导致严重低血糖症状, 给予高糖静脉注射并停用伏立康唑, 症状缓解。

伏立康唑导致低血糖的发病机制很可能是通过抑制胰岛素代谢酶的活性, 致内源性胰岛素在体内的代谢减慢, 从而降低了血糖浓度。但是伏立康唑与胰岛素之间存在怎样的相互作用尚不完全清楚。肾功能不全的患者胰岛素清除率降低, 因此肾损伤或非糖尿病患者应用伏立康唑治疗时应该更加警惕低血糖的发生。

总之, 伏立康唑在国内外侵袭性真菌感染治疗中具有极其重要的地位, 其不良反应也较常见, 但在临床上并未予以足够的重视, 更多的怀疑是病情的进展或合并其他疾病, 如予以相应处理会加重患者的负担; 同时真菌感染的患者多有严重的基础疾病, 对于体质极差的患者, 在进行相关方面的处理时可能导致其他不良反应, 因而临床医生在应用伏立康唑时应仔细阅读药品说明书, 充分了解药品可能出现的不良反应及药物间的相互作用, 正确判断疾病治疗过程中出现的变化, 及时合理调整治疗。

【参考文献】

- [1] 官东秀, 冯祚臻, 俸小平, 等. 伏立康唑药物不良反应文献分析[J]. 齐鲁药事, 2009, 28(8): 507-508.
- [2] 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.
- [3] 刘丽华, 何鑫, 张莉, 等. 伏立康唑致精神症状1例[J]. 中南药学, 2010, 8(5):398.
- [4] Zonios DI, Gea-Banacloche J, Childs R, et al. Hallucinations during voriconazole therapy[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(1):e7-e10.
- [5] Pascual A, Calandra T, Bolay S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(2):201-211.
- [6] Jeu L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, et al. Voriconazole[J]. Clin Ther, 2003, 25(5):1321-1381.
- [7] Levê que D, Nivoix Y, Jehl F, et al. Clinical pharmacokinetics of voriconazole[J]. Int J Antimicrob Agents, 2006, 27(4):274-284.
- [8] Tsioudras S, Zafropoulou R, Kanta E, et al. Painful peripheral neuropathy associated with voriconazole use[J]. Arch Neurol, 2005, 62(1):144-146.
- [9] 周亚莉. 伏立康唑致肝功能异常1例[J]. 中国临床研究, 2011, 24(8):759-760.
- [10] Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent[J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(5):630-637.
- [11] Kadikoy H, Barkmeier A, Peck B, et al. Persistent photopsia following course of oral voriconazole[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2010, 26(4):387-388.
- [12] 赵欣, 解卫平, 戴冠群, 等. 伏立康唑静脉滴注致黄视[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(2):124-125.
- [13] Eiden C, Peyrière H, Cociglio M, et al. Adverse effects of voriconazole: analysis of the French Pharmacovigilance Database[J]. Ann Pharmacother, 2007, 41(5):755-763.
- [14] Miller DD, Cowen EW, Nguyen JC, et al. Melanoma associated with long-term voriconazole therapy: a new manifestation of chronic photosensitivity[J]. Arch Dermatol, 2010, 146 (3):300-304.
- [15] Vöhringer S, Schrum J, Ott H, et al. Severe phototoxicity associated with long-term voriconazole treatment[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2011, 9(4):274-276.
- [16] Bernhard S, Kernland Lang K, Ammann RA, et al. Voriconazole-induced phototoxicity in children[J]. Pediatr Infect Dis J, 2012, 31(7):769-771.
- [17] 许湘军, 易新. 静滴伏立康唑致支气管痉挛1例[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(2):124-125.
- [18] Gençer S, Ozer S, Demirhan G, et al. Angio-oedema as an unusual tolerable side effect of voriconazole therapy[J]. J Med Microbiol, 2008, 57(Pt 8):1028-1031.
- [19] 曾惠清, 郑亚黎, 吕智, 等. 伏立康唑致II型呼吸衰竭伴急性肾衰竭[J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(3):215-216.
- [20] 陈小容, 欧阳燕. 伏立康唑引起严重全身水肿1例[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(13):2362.
- [21] Rossier C, Dunet V, Tissot F, et al. Voriconazole-induced periostitis[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39(2):375-376.
- [22] Skiles JL, Imel EA, Christenson JC, et al. Fluorosis because of prolonged voriconazole therapy in a teenager with acute myelogenous leukemia[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(32):e779-782.
- [23] Lyoen M, Rostain F, Grimault A, et al. VFEND® (voriconazole)-associated hypoglycaemia without identified drug interaction[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2012, Jun 29. [Epub ahead of print].
- [24] Ghatak T, Singh RK, Baronia AK. Enteral voriconazole induced hypoglycemia: A potentially life threatening complication[J]. Indian J Pharmacol, 2012, 44(1):138-139.
- [25] 白红, 林海霞, 张承, 等. 伏立康唑注射液致严重低血糖反应1例[J]. 中国药业, 2012, 21(14):107.
- [26] Kim SH, Yim DS, Choi SM, et al. Voriconazole-related severe adverse events: clinical application of therapeutic drug monitoring in Korean patients[J]. Int J Infect Dis, 2011, 15(11):e753-758.

(上接第42页)

- [15] Hoentjen F, van Bodegraven AA. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(17):2067-2073.
- [16] Abu-El-Haija M, Stasheff S, Atkins DL, et al. Rheumatic fever in a patient receiving infliximab therapy for Crohn disease [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011, 52(3):360-361.
- [17] Marhebian J, Arrighi H, Hass S, Tian H, Sandborn W. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease [J]. Am J gastroenterol, 2009, 104(10):2524-2533.
- [18] Argüelles-Arias F, Castro-Laria L, Barreiro-de Acosta M, et al. Is safety infliximab during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease [J]. Rev Esp Enferm Dig, 2012, 104(2):59-64.
- [19] Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U, et al. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease [J]. J Crohns Colitis, 2011, 5(6):555-558.
- [20] Lin Z, Bai Y, Zheng P. Meta-analysis: efficacy and safety of combination therapy of infliximab and immunosuppressives for Crohn's disease [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011, 23(12):1100-1110.