

## 129例伏立康唑致精神症状不良反应分析

赵晶, 周颖, 崔一民\*

(北京大学第一医院药剂科, 北京 100034)

**【摘要】** 目的: 探讨伏立康唑引起精神症状的表现及转归, 为合理安全用药提供参考。方法: 对1996年6月至2016年6月国内使用伏立康唑引起精神症状的129例病例进行回顾性及描述性分析。结果: 在129例伏立康唑引起的精神症状不良反应的病例中, 其中56例性别已知, 男性病例多于女性, 无年龄显著差异。其发生时间多在用药2~3d之后, 停药或者用药干预后大部分能完全缓解。结论: 患者用药过程中, 临床药师要做好用药监护, 做好疾病治疗前精神疾患危险性评估, 加强医师、护士对精神症状不良反应的认识, 加强患者的用教育, 预防不良反应发生。

**【关键词】** 伏立康唑; 精神障碍; 分析

**【中图分类号】** R994.11

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2016)04-0067-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.04.014

### Analysis on mental disorders induced by voriconazole in 129 patients

ZHAO Jing, ZHOU Ying, CUI Yi-min\*

(Department of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

[收稿日期] 2016-05-02

[作者简介] 赵晶, 女, 药师, 硕士研究生; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)66110802; E-mail: zzhaojingpku@163.com

[通讯作者] \* 崔一民, 男, 教授, 博士生导师, 主任药师; 研究方向: 临床药学、临床药理; Tel: (010)66155258; E-mail: cuiyzmy@126.com

**【 Abstract 】 Objective:** To investigate the clinical features and final outcomes, and provide references for rational drug use. **Methods:** Clinical data of 129 patients with mental disorders induced by voriconazole from 1996 to 2016 in China were analyzed retrospectively and descriptively. **Result:** Among 56 cases with known gender of 129 patients, the percentage of men was slightly more than that of women without significant difference. The mental symptoms occurred in 2-3 days after receiving voriconazole and disappeared after drug withdrawal. **Conclusion:** During the period of treatment, clinical pharmacists must complete supervision and risk assessment of mental diseases before the treatment. Strengthen the understanding of mental symptoms and education for the patients, and eventually prevent the adverse events.

**【 Key words 】** voriconazole; mental disorders; analysis; clinical pharmacists

伏立康唑是一种新型广谱三唑类抗真菌药，为氟康唑衍生物，具有抗菌谱广，抗菌效力强的特点，与传统的抗真菌药两性霉素B相比，具有疗效确切，不良反应较少等特点，通过抑制真菌中由细胞色素P450介导的14a-甾醇去甲基化，抑制麦角甾醇的生物合成产生抗真菌作用，主要用于治疗免疫功能低下致严重侵袭性真菌感染<sup>[1]</sup>。多数患者对该药物耐受性良好，常见不良反应为肝功能受损、皮疹、视觉障碍等。精神障碍是较少见的不良反应，国内外报道较少，发生率约2%<sup>[2]</sup>。笔者检索了1996—2016年国内使用伏立康唑引起精神症状的病例并进行回顾性分析，有利于临床早期识别，及时停药，避免不良反应的发生。

## 1 资料来源及方法

### 1.1 资料来源

利用中国知网、万方医学网和维普资讯网3个数据库，以“伏立康唑”为关键词进行检索，从中筛选出19篇报道伏立康唑致精神症状的文献，涉及129个病例。

### 1.2 方法

**1.2.1 观察指标** 从患者基本情况，原患疾病，剂型与用法用量，合并用药情况，精神症状发生时间等方面对病例进行回顾性及描述性分析。

**1.2.2 数据处理方法** 建立数据库，将记录的相关指标逐条输入数据库中，并对数据库中的内容进行筛选、分类、排序、汇总、制表、制图并分析。

## 2 结果

### 2.1 患者基本情况

在129例伏立康唑引起的精神症状不良反应的病例中，其中56例性别已知，男：女比例为

35:21，男性比女性数量稍多一些，73例性别未知。

已知年龄病例总数为34例，未知年龄病例总数为95例（表1）。由表1可以看出在已知年龄的病例中，60岁以上的患者较多，有27例，约占已知年龄病例总数的79.4%。患者年龄最小者为20岁，最大者为99岁。其中3例患者明确没有药物及其他物质过敏史，1名患者明确左氧氟沙星致其精神障碍史，其他病例均未提及是否有药物过敏史及其他过敏史。

### 2.2 用药原因

3例患者因肺部感染经验性使用伏立康唑；126例患者使用伏立康唑的原因明确为真菌感染，其中2例感染克柔假丝酵母菌，3例感染侵袭性曲霉菌，其他病例未提及感染真菌类型。

### 2.3 原患疾病

129例患者中，3例仅有1种原患疾病外，其他126例均有2种以上原患疾病，最多者有8种原患疾病；涉及呼吸、心血管、血液和造血、消化、泌尿、神经、内分泌和代谢多个系统。其中原患疾病为呼吸系统的患者最多，有107例，占总数的82.9%。

表1 患者年龄分布表

| 年龄/岁  | 例数 | 构成比%  |
|-------|----|-------|
| <18   | 0  | 0.00  |
| 19~30 | 2  | 1.55  |
| 31~40 | 2  | 1.55  |
| 41~50 | 2  | 1.55  |
| 51~60 | 1  | 0.77  |
| 61~70 | 13 | 10.08 |
| 71~80 | 9  | 6.98  |
| >80   | 5  | 3.88  |
| 合计    | 34 | 26.36 |

#### 2.4 所用剂型、用法用量及精神症状发生时间

129例患者中,有115例(89.1%)患者为静脉滴注给药,其中13名口服,1名静脉口服序贯治疗。不同的用药方式及不同剂量所致精神症状发生例数及精神症状平均发生时间(表2)。

#### 2.5 精神症状主要表现,发生时间及转归

笔者研究的病例发生精神症状时的主要表现是幻觉、失眠,胡言乱语,抑郁,亢奋、躁动。其中出现幻觉的病例数最多,见表3。有65例,占总人数的44.5%。其次有32人出现失眠,入睡困难,占总人数的21.9%。出现胡言乱语和抑郁的病例数分别是11和10。在已知精神症状发生时间的21例患者(表4),其中有16例发生在3d以内,有5例患者发生在5d以上。

129例病例中,1例病例因原发疾病加重死亡占0.775%,见表5,在精神症状发生后明确干预措施的57例病例,均选择了立即停药,其中49例立即停药后没有加用其他药物治疗精神症状,47例

平均在2.2~2.5d之后精神症状完全消失,2例在2.2~2.5d之后精神症状得到缓解。其中1例患者立即停药后加用了氟哌啶醇2.5mg肌注,在3d之后症状完全消失。3例患者立即停药后加用了奥氮平对抗精神症状,其中2例在3d之后精神症状完全缓解,1例在3d后得到缓解。2例患者在停药之后加用了氟哌利多5mg,平均在3d之后精神症状完全消失。2例患者在停药之后加用利培酮0.5mg,最终症状得到缓解。

表3 精神症状的主要表现及发生病例数

| 精神症状主要表现 | 例数  | 所占构成比(%) |
|----------|-----|----------|
| 幻觉       | 65  | 44.5     |
| 失眠、入睡困难  | 32  | 21.9     |
| 胡言乱语     | 11  | 7.53     |
| 抑郁       | 10  | 6.84     |
| 亢奋、躁动    | 9   | 6.16     |
| 意识丧失     | 7   | 4.79     |
| 被害妄想     | 6   | 4.11     |
| 全身抽搐     | 6   | 4.11     |
| 总计       | 146 | 100      |

表2 给药途径、剂量、及不同给药途径下精神症状平均发生时间

| 给药途径     | 用法用量   | 例数       | 平均发生时间 |
|----------|--|----------|--------|
| 静脉滴注     | 200 mg, 1次/12 h  | 3        | 2.67 d |
|          | 首日300 mg, 溶于0.9% NaCl注射液滴注, 1次/12 h; 次日, 200 mg, 溶于0.9% NaCl注射液滴注, 1次/12 h                                 | 5(未知2)   | 3.67 d |
|          | 首日400 mg, 溶于0.9% NaCl注射液滴注, 1次/12 h; 次日, 200 mg, 溶于0.9% NaCl注射液滴注, 1次/12 h                                 | 83(未知82) | 2 d    |
|          | 首日6 mg·kg <sup>-1</sup> , 溶于0.9% NaCl注射液滴注, 1次/12 h; 次日, 4 mg·kg <sup>-1</sup> , 溶于0.9% NaCl注射液滴注, 1次/12 h | 9(未知3)   | 3 d    |
|          | 剂量未知   | 15       | 未知     |
| 经口服      | 200 mg, q 12 h   | 2(未知1)   | 2 d    |
|          | 400 mg, q 12 h   | 1        | 30 min |
|          | 剂量未知   | 10(未知9)  | 7 d    |
| 静脉口服序贯治疗 | 首日300 mg, 溶于0.9% NaCl注射液滴注, 1次/12 h, 次日100 mg po q12 h   | 1        | 5 d    |

表4 精神症状的平均发生时间

| 精神症状发生时间/d | 例数  | 所占构成比% |
|------------|-----|--------|
| ≤ 1        | 5   | 3.87   |
| 1~2        | 6   | 4.65   |
| 2~3        | 5   | 3.87   |
| 3~4        | 0   | 0.00   |
| 4~5        | 4   | 3.10   |
| > 5        | 1   | 0.775  |
| 未知         | 108 | 83.7   |

表5 精神症状发生后主要的干预措施、转归情况及时间

| 干预方式             | 症状完全消失 症状缓解 |   | 时间/d    |
|------------------|-------------|---|---------|
|                  | /例数         |   |         |
| 停药               | 47          | 2 | 2.2~2.5 |
| 停药+氟哌啶醇2.5 mg 肌注 | 1           | 0 | 3       |
| 停药+奥氮平           | 2           | 1 | 3       |
| 停药+氟哌利多5 mg 肌注   | 2           | 0 | 3       |
| 停药+利培酮0.5 mg     | 0           | 2 | 未知      |
| 总计               | 52          | 5 |         |

### 3 讨论

#### 3.1 精神症状的发生与患者性别、年龄、过敏史

本组病例中, 男性患者数男: 女比例为: 34:21, 男性比女性数量稍多一些, 但差别不是很大, 但由于明确性别的病例数有限, 不能得出精神症状的出现与患者性别是否相关的结论。本组患者中年龄 >60 岁的占了 81.8%。根据伏立康唑说明书报道, 按常规剂量应用伏立康唑, 年龄较大的患者血药浓度比年龄较轻患者的血药浓度高 60%~90%。本研究中出现精神症状的患者, 年龄 >60 岁占 81.8%。另本次分析的病例中仅有 4 例提及患者是有药物或食物过敏史, 这说明临床医护人员没有充分重视患者过敏史, 以及过往用药史。

#### 3.2 精神症状的发生与患者与原患疾病

129 例患者中, 仅有 1 例有 1 种原患疾病, 其他 128 例均有 2 种以上原患疾病, 最多者有 8 种原患疾病: 涉及呼吸、心血管、血液和造血、消化、泌尿、神经、内分泌和代谢多个系统, 情况复杂; 其中不乏有慢性重型乙型肝炎、肝癌、肝硬化、ICU 的患者。戴志初等<sup>[3]</sup>研究 Logistic 回归分析结果显示, 血清丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶为应用伏立康唑出现精神障碍的危险因素, 考虑血清谷丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶水平异常患者在使用伏立康唑后出现精神症状不良反应的可能性增加。肾功能受损者用药后未发现药代动力学改变和血浆蛋白结合率的变化, 肝功能异常可能导致伏立康唑血药浓度升高。国内外文献已有报道, 研究发现肝功能受损患者伏立康唑的药物清除速率是正常人的一半左右, 因排泄延迟可能导致伏立康唑血药浓度不成比例地升高<sup>[4]</sup>。该药说明书建议轻度到中度肝硬化患者伏立康唑的负荷剂量不变, 但维持剂量减半; 说明书也提及有报道表明伏立康唑与肝功能试验异常增高和肝损害的体征有关, 因此严重肝功能减退的患者应用该药时必须权衡利弊; 肝功能减退的患者使用该药时须密切监测药物毒性。因此, 对于肝、肾功能有损害的患者一定要严格按照说明书使用伏立康唑, 并在用药过程中加强相关监测, 以降低精神障碍不良反应的发生几率。

原患疾病为呼吸系统的患者最多, 有 83 例, 包括慢性肺阻塞, 慢性支气管炎等疾病, 占总数的 68.3%。这种现象可能与呼吸系统疾病原发病如合并 2 型呼吸衰时内环境紊乱有关<sup>[5]</sup>。这同时也提醒呼吸科医护人员要加强对呼吸系统患者使用伏立康唑的药学监护。

#### 3.3 精神症状的发生与伏立康唑剂型、用药途径

经检索国家食品药品监督管理局网站, 目前国内取得批准文号的伏立康唑药品剂型有注射剂和口服制剂(片剂、胶囊与干混悬剂)。伏立康唑片说明书中注明: 中度到严重肾功能减退(肌酐清除率 <50 mL·min<sup>-1</sup>) 的患者应用本品时, 可发生赋形剂硫代丁基醚-β-环糊精钠蓄积; 此类患者宜选用口服给药, 除非应用静脉制剂的利大于弊; 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。另外, 由于伏立康唑口服制剂的生物利用度很高, 所以在有临床指征时静脉滴注和口服两种给药途径可以互换。但与静脉给药途径相比, 伏立康唑常规口服剂量的稳态血药浓度更低, 可能影响药物疗效以及安全性, 而优化个体的药物血药浓度将可提高其临床疗效<sup>[6]</sup>。Andres 等<sup>[7]</sup>研究中表明伏立康唑血药谷浓度的有效范围可控制在 1.5~4.5 mg·L<sup>-1</sup>, 如通过监测血药浓度进行个体给药剂量调整, 可使其疗效最佳、神经毒性最小, 但口服比静脉更难于调整。因此, 临床使用伏立康唑时要注意科学选用剂型, 以确保患者用药安全。

#### 3.4 精神症状的发生与用药剂量

伏立康唑致精神障碍的具体机制目前尚不完全清楚, 国外研究认为与伏立康唑在体内的血药浓度有关。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, 过高的血药浓度易引发精神症状。Boyd 等<sup>[8]</sup>研究表明伏立康唑血药浓度 >5.5 mg·L<sup>-1</sup> 时出现精神症状的几率达 30%。戴志初等<sup>[3]</sup>对伏立康唑致精神障碍的临床特征和危险因素进行分析, 多因素 Logistic 回归分析发现, 年龄 (OR=1.136; 95% CI: 1.044~1.238, P=0.003) 及每日单位体重维持剂量 (OR=1.546, 95% CI: 1.062~2.251, P=0.023) 为发生精神障碍的独立危险因素。

#### 4 在患者使用伏立康唑时,临床药师可以进行的药学监护

**4.1 做好疾病治疗前精神疾患危险性评估,预防不良反应发生。**

由于不同患者疾病不同且可能存在着多种隐匿性的复杂疾病,在疾病治疗时常常会忽略患者本身已有的基础性疾病,特别是如精神性疾患等隐蔽性较高的疾病。这样,在应用伏立康唑治疗时,并发精神疾患的风险就大大增加了<sup>[9]</sup>。因此在患者需要使用伏立康唑抗真菌感染时,临床药师与临床医师有必要通过病史采集、药史采集,精神疾病测评工具等全面了解患者可能潜在的精神疾患风险,必要时采取相应措施进行干预或者使用其他替代药物进行治疗,以减少不良反应的发生。

#### 4.2 进行伏立康唑的血药浓度监测

伏立康唑的用药剂量直接影响其血药浓度的大小,同时,该要通过肝细胞色素 P450 依赖酶系代谢,主要为 P450 同工酶 CYP2C9 和 CYP3A4,且其排泄主要为肝脏代谢,仅有 2% 以药物原型经尿排出,尿中原型药物不到 5%。肾功能受损者用药后未发现药代动力学改变和血浆蛋白结合率的变化,肝功能异常可能导致伏立康唑血药浓度升高。有研究<sup>[10]</sup>将血液系统疾病合并侵袭性真菌感染并使用伏立康唑治疗的 110 例患者随机分两组,一组根据药物浓度调整剂量,另一组不调整剂量,虽然两组总的不良反应无差别,但根据药物浓度调整剂量组因不良反应需停药的患者构成比(4%)明显低于不调整剂量组(17%),前者有效率 81%,高于后者 57%。所以进行伏立康唑的血药浓度监测,真正的实现个体化治疗。

#### 4.3 加强医护人员对伏立康唑致精神症状的认识

伏立康唑致精神障碍不良反应报道较少,医生护士对此类不良反应了解也少,尤其是老年人用药要慎重,几乎不论患何种疾病,均容易出现嗜睡、昏迷、躁动或精神错乱等意识障碍和精神症状,可能与老年人脑动脉硬化、血压波动、电解质紊乱及感染中毒等有关,这也增加了老年人药源性中枢神经系统不良反应诊断的困难,这就更需要医生,药师,护士在这类病人使用伏立康唑时要细心观察及时发现精神症状的不良反应,加强用药全过程的监

测<sup>[11]</sup>。

#### 4.4 加强患者的用药教育

由于患者及其家属缺乏相应的医学诊疗知识,患者在院外服用伏立康唑可能引发的精神疾患不良反应往往无法及时发现并给予相应治疗,因此对病人及其家属讲解相关药物功效及其可能的不良反应防治常识就显得尤为必要<sup>[12]</sup>。临床药师要定期对患者进行健康宣教,取得患者及其家属的配合,使其按时按量服药,嘱病人有规律生活,注意劳逸结合,发现有不良反应出现时及时就医,以免出现严重的后果,影响疾病诊疗效果甚至危及生命。

#### 【参考文献】

- [1] Hicheri Y1, Cook G, Cordonnier C. Antifungal prophylaxis in haematology patients: the role of voriconazole[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(2):1-15.
- [2] Jeu L, Piacenti F J, Lyakhovetskiy A G, et al. Voriconazole[J]. Clin Therapeut, 2003, 25(5):1321-1381.
- [3] 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.
- [4] 邹箴蕾.31例伏立康唑不良反应/事件文献分析[J].中国药物警戒,2013,10(10):623-626.
- [5] 陈芳,王钧,蒋宇.伏立康唑治疗92例肺部侵袭性真菌感染的疗效与评价[J].国际医药卫生导报,2014,16(14):1735-1739.
- [6] Pascual A1, 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.
- [7] Andres P, Chantal C, Thierry B, et al. Challenging Recommended Oral and Intravenous Voriconazole Doses for Improved Efficacy and Safety: Population Pharmacokinetics- Based Analysis in Adult Patients with Invasive Fungal Infections[J]. Clin Infect Dis, 2012, 55(3):381-390.
- [8] Boyd A E, Modi S, Howard S J, et al. Adverse reactions to voriconazole[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(8):1241-1244.
- [9] 胡琴,刘维,邵宏,等.伏立康唑联用糖皮质激素致谵妄1例[J].药品评价,2015,(10):41-44.
- [10] Park W B1, Kim N H, Kim K H, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial[J]. Clin Infect Dis, 2012, 55(8):1080-1087.
- [11] 冯殿伟.药物引起中枢神经系统不良反应1262例综合分析[D].天津:天津医科大学,2015.
- [12] 沈银忠.伏立康唑的临床合理应用[J].医药专论,2009,30(29):715-720.