

伏立康唑致肌酸激酶升高一例

刘晓月¹, 马洁¹, 曹译丹¹, 宋燕青¹, 王相峰¹, 于晓佳^{2*}

1. 吉林大学第一医院 药学部, 长春 130000; 2. 首都医科大学附属北京朝阳医院 药事部, 北京 100020

【摘要】 分析伏立康唑致肌酸激酶升高的原因。通过对1例应用伏立康唑后肌酸激酶升高患者的诊治过程及用药合理性分析, 找出其肌酸激酶升高的原因, 为临床合理用药提供参考。本例患者肌酸激酶值持续性升高考虑与伏立康唑相关, 临床药师建议停用伏立康唑, 停药后, 肌酸激酶指标逐渐恢复正常。伏立康唑在临床使用期间应密切监测血药浓度及药物基因检测, 对老年患者更应加强关注, 进行个体化用药, 避免不良反应的发生。

【关键词】 肌酸激酶; 伏立康唑; 两性霉素B; 血药浓度监测; 基因检测

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)06-0090-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.06.013

Voriconazole-induced increase in creatine kinase: a case report

LIU Xiao-yue¹, MA Jie¹, CAO Yi-dan¹, SONG Yan-qing¹, WANG Xiang-feng¹, YU Xiao-jia^{2*}

1. Department of Pharmacy, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China; 2. Department of Pharmaceutical Affairs, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

伏立康唑是第2代合成的三唑类抗真菌药, 为氟康唑衍生物, 主要通过抑制真菌中由细胞色素P450介导的甾醇14 α -去甲基化酶的功能, 抑制功能性真菌膜的合成以及维持真菌生长的麦角固醇生物合成, 破坏真菌细胞的完整性而导致真菌细胞死亡^[1], 其具有抗菌谱广、抗菌效力强的特点, 尤其对于侵袭性曲霉病、氟康唑耐药的念珠菌病疗效较好^[2]。伏立康唑最常导致终止用药的相关不良反应为肝功能异常、皮疹和视觉损害等, 而肌酸激酶升高并不常见。本文旨在报道1例患者在使用伏立康唑后出现肌酸激酶升高, 临床药师通过及时判断并提供用药方案调整建议, 为临床合理使用伏立康唑提供参考。

1 病例介绍

患者, 男, 78岁, 身高178 cm, 体质量67 kg。入院5 d前患者洗澡受凉后出现发热, 自测体温38℃, 无寒战、咽痛, 无咳嗽、咳痰, 无胸闷憋气, 自服氨酚伪麻美芬片II/氢麻苯美片2片后体温恢复正常。入院

3 d前患者突然出现喘憋、言语不清, 伴意识模糊, 无偏侧肢体活动障碍、抽搐, 症状渐进性加重, 患者在2020年10月3日就诊于首都医科大学附属北京朝阳医院发热门诊后以肺炎收治急诊重症监护病房。入院检查: 体温36.7℃, 心率167次, 呼吸44次, 血压111/78 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 意识模糊, 呼吸急促, 双肺可及大量痰鸣音及少量哮鸣音。入院时, 实验室检查白细胞计数 $6.45 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比94.2%, 淋巴细胞百分比3.4%; 降钙素原(procalcitonin, PCT)37.340 ng/L; 天冬氨酸氨基转移酶133 U/L, 丙氨酸氨基转移酶50 U/L, 肌酸激酶157 U/L, 肌酐211.9 $\mu\text{mol/L}$; 脑钠肽1309 ng/L。胸部CT示左肺病变, 建议治疗后复查; 右肺支气管炎, 左肺下叶钙化灶, 纵膈内多发淋巴结, 部分伴钙化; 左侧胸腔少量积液; 双侧胸膜增厚。入院诊断: 肺炎、心房颤动、心肌损害、慢性心力衰竭、肾功能不全、肝功能不全、凝血功能异常、低蛋白血症及高血压。

*通信作者: 于晓佳, E-mail: rope2003yu@163.com

2 治疗经过

患者入院后完善辅助检查明确诊断。10月3日,监测体温、血压等生命体征,患者体温37.8℃,PCT入院时较高,结合胸部CT考虑患者感染仍未控制,目前尚无病原学证据,初始给予美罗培南1g,静脉滴注q8h,抗感染治疗。10月11日,血清(1,3)- β -D葡聚糖试验[(1-3)-beta-D-glucan test,G试验]26 560 pg/L、血清半乳甘露聚糖(galactomannan,GM)试验0.58,白细胞计数 $10.65 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比90.9%,肌酸激酶94 U/L,肌酐318 $\mu\text{mol/L}$,PCT 11 580 ng/L,肺泡灌洗液基因组二代测序技术(next-generation sequencing,NGS)结果回报烟曲霉(序列数1325,相对丰度68.19%)。10月14日结合G试验、GM试验结果及患者临床表现,考虑患者为肺曲霉菌病,给予注射用伏立康唑负荷剂量400 mg,q12h,维持剂量200 mg,q12h,静脉滴注治疗。10月15日患者肌酸激酶升至572 U/L,肌酐249 $\mu\text{mol/L}$ 。10月16日复查相关指标,肌酸激酶1299 U/L。10月18日肌酸激酶5839 U/L,肌酐286.8 $\mu\text{mol/L}$ 。由于患者肌酐进行性上升,尿量偏少,对利尿剂效果差,于10月19日予连续肾脏替代疗法(continuous renal replace treatment,CRRT)治疗。10月20日肌酸激酶22 538 U/L,G试验287.4 pg/L、GM试验0.43,痰培养提示烟曲霉和土曲霉感染,患者真菌感染诊断明确,临床药师考虑肌酸激酶异常升高与应用伏立康唑相关,建议停用伏立康唑,更换为两性霉素B治疗,并监测伏立康唑血药浓度。医师采纳建议,同时调整抗感染方案为两性霉素B静脉滴注治疗。两性霉素B起始剂量2 mg,第2天5 mg,之后根据患者耐受情况,每日增加剂量5 mg至维持剂量,患者耐受且无明显不良反应。10月21日结果回报伏立康唑血药浓度为5.86 mg/L(有效范围1.0~5.5 mg/L)。10月24日肌酸激酶5358 U/L,肌酐99.2 $\mu\text{mol/L}$ 。10月26日肌酸激酶1242 U/L,肌酐84.1 $\mu\text{mol/L}$,检测其代谢相关基因CYP2C19、CYP3A4的基因型。10月28日肌酸激酶287 U/L,恢复正常。患者症状逐渐好转后,故予以地方医院进行

3 讨论

肌酸激酶主要存在于心肌、骨骼肌及脑组织,其次是肺和胃肠道。肌酸激酶升高可分为生理性和病理性因素,生理性因素可受性别、年龄、民族、运动和生理状态的影响,病理性因素包括心肌炎、心肌梗死及心脏外伤等引起的心肌损伤,肌肉酸痛、重症肌无力、肌肉组织水肿及横纹肌溶解症等肌肉疾病^[3]。药物诱发的肌病(中毒性肌病)是肌病性症状的急性和亚急性发展,例如肌无力、肿胀、肌痛、肌酸激酶升高和肌红蛋白尿,通常在没有肌肉病理病史的患者中发生。根据是否存在肌肉疼痛将其分为疼痛性和无痛性中毒性肌病^[4]。他汀类药物、西咪替丁、齐多夫定、氯贝丁酯和环孢菌素可引起疼痛性肌病,皮质类固醇、秋水仙碱、氯喹、羟氯喹、抗菌药物和 β 受体拮抗剂可引起无痛性肌病^[5]。

药物可能通过不同的机制诱发肌病:①直接肌肉毒性包括酒精、可卡因、糖皮质激素、降脂药物、秋水仙碱和抗病毒药物齐多夫定;②与D-青霉素胺相关的肌肉肌病中免疫介导的炎症反应;③间接影响肌肉包括电解质失衡(低钾血症)、高热、肌张力障碍或昏迷和缺血性肌肉受压^[6-7]。

本例患者入院时虽然存在慢性心力衰竭、心肌损害,肌酸激酶升高时其他心脏酶学指标未发生明显变化,所以不考虑心肌损伤致肌酸激酶升高。入院及使用伏立康唑前检查示肌酸激酶正常,使用药物第2天出现肌酸激酶升高,且停用伏立康唑后,肌酸激酶逐渐下降,同时排除病理性因素和前期使用其他药物因素,考虑伏立康唑与肌酸激酶升高时间关联性强且伏立康唑引起肌酸激酶升高和肌病亦有文献报道^[8],但相对少见,该不良反应关联性评价为很可能,故推测本例肌酸激酶升高的发生和伏立康唑使用有关。查阅相关文献未查到伏立康唑引起肌酸激酶升高明确的机制,且此类文献相对较少。肖桂荣等^[9]报道了伏立康唑致肌病1例。钟册俊等^[10]报道了伏立康唑与塞来昔布合用致肌酸激酶升高。杨燕等^[8]报道了伏立康唑与他汀类药物合用致肌酸激酶升高。本例患者根据前面列举分类推断为直接肌肉毒性,应引起关注。

伏立康唑是治疗侵袭性曲霉病的一线药物,参与伏

立康唑代谢消除的主要酶是CYP2C19、CYP3A4及CYP2C9,其基因多态性影响伏立康唑的代谢,从而导致伏立康唑血药浓度具有较大的个体差异性,而其血药浓度与临床疗效和不良反应均有相关性^[11],目前对于伏立康唑的治疗浓度没有统一的标准,在《伏立康唑个体化药物治疗:治疗药物监测实践指南》^[12]中伏立康唑的治疗谷浓度推荐为0.5~5.0 mg/L。有报道伏立康唑的不良反应风险与其当时血药谷浓度呈正相关性,但其谷浓度高于5.0 mg/L时其不良反应发生率和严重程度将大大增加^[13]。本例患者伏立康唑血药浓度为5.86 mg/L,考虑肌酸激酶升高与药物浓度偏高有关,导致药物代谢清除速率降低,造成药物在体内蓄积,不良反应风险增大。2016年《临床药物基因组学实施联盟(CPIC)指南:CYP2D6和CYP2C19基因型与选择性5-羟色胺再摄取抑制》关于CYP2C19基因多态性与伏立康唑推荐剂量相关建议^[14]:对于CYP2C19正常代谢型患者,可给予标准的推荐剂量(负荷剂量6 mg/kg q12 h,维持剂量4 mg/kg q12 h),本例中考虑该患者予以标准剂量后仍出现血药浓度的明显升高且患者出现严重不良反应,因此予以更换注射用两性霉素B抗真菌治疗。本病例患者伏立康唑基因检测结果:CYP2C19等位基因为*1/*1型,属于正常代谢,CYP3A4检测基因为GA型,属于药物浓度增加,可能导致伏立康唑在体内的代谢及清除缓慢而蓄积,常规给药剂量使该患者的血药浓度升高。此外,患者合并应用盐酸地尔硫草注射液,盐酸地尔硫草为CYP3A4的抑制剂,抑制了伏立康唑的代谢,升高了其血药浓度。因此,本例中药物浓度的升高为药物相互作用及其代谢相关基因共同作用的结果,引发患者发生严重不良反应。

药物诱发肌病可能是可逆的,早期识别可能会阻止从轻度肌无力或无轻度肌无力到重度肌无力的慢性肌病,再到急性肾衰竭的横纹肌溶解,特别是肌酸激酶水平升高,且涉及到一种或多种药物性肌病危险因素,医师应监测药物的肌毒性并给予相应治疗措施,以迅速控制病情。本例中临床药师发挥积极重要的作用,及时建议医师监测伏立康唑血药浓度及检测CYP2C19、CYP3A4的基因型,更换抗感染方案,避免造成严重的后果,值得临床提高警惕。因此,临床上使用伏立康唑时,医师及临床药师应考虑伏立康唑的代谢受药物基因多态性的影响,易导致其在患者中血

药浓度的个体化差异,从而导致血药浓度升高。伏立康唑的药物代谢动力学易受多种因素影响,其中包括性别、年龄、体质量等生理因素,低蛋白血症、C反应蛋白、肝肾功能等病理因素,以及合并应用肝药酶诱导剂/抑制剂或其他经CYP2C19、CYP3A4代谢的药物等。因此,临床药师应做好监护,建议存在以上这些因素的患者尤其是重症患者,应常规进行伏立康唑的血药浓度监测。有条件的患者建议进行伏立康唑药物基因检测。在使用伏立康唑治疗过程中,应结合血药浓度监测及药物基因检测结果综合分析,制定个体化给药方案,进而提高药物治疗效果,减少不良反应的发生,降低患者用药风险。

【参考文献】

- [1] Johnson L B, Kauffman C A. Voriconazole: a new triazole antifungal agent[J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(5): 630-637.
- [2] Sili U, Yilmaz M, Ferhanoglu B, et al. Candida krusei arthritis in a patient with hematologic malignancy: successful treatment with voriconazole[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(7): 897-898.
- [3] 边立立,董玉明.肌酸激酶升高原因研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(78):23.
- [4] Soliman M, Akanbi O, Harding C, et al. Voriconazole-induced myositis in a double lung transplant recipient[J]. Cureus, 2019, 11(2):e3998.
- [5] Valiyil R, Christopher-Stine L. Drug-related myopathies of which the clinician should be aware[J]. Curr Rheumatol Rep, 2010, 12(3):213-220.
- [6] Lane R J, Mastaglia F L. Drug-induced myopathies in man[J]. Lancet, 1978, 312(8089):562-566.
- [7] Sieb J P, Gillessen T. Iatrogenic and toxic myopathies[J]. Muscle Nerve, 2003, 27(2):142-156.
- [8] 杨燕.阿托伐他汀与伏立康唑联用致肝损和肌酸激酶升高1例[J].临床合理用药杂志,2020,13(16):21-24.
- [9] 肖桂荣,徐琰.伏立康唑致肌病1例[J].四川医学,2017,38(4):481-482.
- [10] 钟册俊,唐光敏,周陶友,等.伏立康唑少见不良反应3例报道并文献复习[J].中国抗生素杂志,2017,42(12):1081-1085.
- [11] 邵贝贝,赵宁民,段虹飞,等.基于基因多态性的伏立康唑药代动力学研究状况[J].中国临床药理学杂志,2016,32(7):663-666.
- [12] Chen K, Zhang X L, Ke X, et al. Individualized Medication of Voriconazole: a Practice Guideline of the Division of the Repetitive Drug Monitoring[J]. Ther Drug Monit, 2018, 40(6): 663-674.
- [13] 曹季平,陈霞.1例基因多态性引起伏立康唑致视觉异常的病例分析及处理[J].中南药学,2020,18(7):1257-1258.
- [14] Moriyama B, Obeng A O, Barbarino J, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP2C19 and Voriconazole Therapy[J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(1): 45-51.

收稿日期:2020-12-15

本文编辑:郭美晨