

20例伏立康唑致肝损伤危险因素分析

徐兰兰¹, 车仙花², 金叶², 李雪征^{2*}

1. 延边大学药学院, 吉林 延吉 133000; 2. 延边大学附属医院 静脉药物配置中心, 吉林 延吉 133000

【摘要】目的 探讨使用伏立康唑患者发生肝损伤的相关危险因素, 筛查肝损伤高危人群。**方法** 选取2015年1月至2021年12月在延边大学附属医院接受伏立康唑治疗的患者进行回顾性分析, 对符合要求的患者收集其基础信息、用药史、实验室指标等。**结果** 共纳入230例患者, 有20例发生肝损伤, 发生率为8.7%。二元logistic回归分析结果显示, 用药后低蛋白血症($OR = 0.887$, $P = 0.014$)及联合使用质子泵抑制剂($OR = 0.338$, $P = 0.035$)是伏立康唑致肝损伤的危险因素。**结论** 临床使用伏立康唑时对低蛋白血症及合并使用质子泵抑制剂的患者应给予高度重视, 对患者进行肝功能及血药浓度监测, 通过开展药学监护服务制定个体化给药方案。

【关键词】 伏立康唑; 肝损伤; 危险因素; 低蛋白血症; 质子泵抑制剂

【中图分类号】 R978.5; R969.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)03-0039-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.03.008

Analysis of risk factors of liver injury induced by voriconazole in 20 cases

XU Lan-lan¹, CHE Xian-hua², JIN Ye², LI Xue-zheng^{2*}

1. College of Pharmacy, Yanbian University, Jilin Yanji 133000, China; 2. Pharmacy Intravenous Admixture Services, Yanbian University Hospital, Jilin Yanji 133000, China

【Abstract】Objective To explore the risk factors of liver injury in patients using voriconazole, and to screen the high-risk population of liver injury. **Methods** A retrospective study was conducted on patients treated with voriconazole in Yanbian University Hospital from January 2015 to December 2021. For each eligible patient, demographic details, medical history, laboratory parameters were collected from the hospital information system (HIS). **Results** Among 230 patients included in this study, 20 patients had liver injury, with an incidence of 8.7%. The results of the binary logistic regression analysis showed that hypoproteinemia ($OR = 0.887$, $P = 0.014$) and combined use of proton pump inhibitors (PPIs) ($OR = 0.338$, $P = 0.035$) were independent risk factors of liver injury induced by voriconazole. **Conclusion** During clinical use of voriconazole, patients with hypoproteinemia and combined use of PPIs should be given more attention. In addition, the liver function and blood drug concentration should be monitored, and the individualized drug administration plan should be carried out by pharmaceutical care services.

【Key words】 voriconazole; liver injury; risks factors; hypoproteinemia; proton pump inhibitors

伏立康唑(voriconazole)是第二代三唑类抗真菌药物,国内外指南均推荐其作为预防及治疗侵袭性真菌重症感染患者的首选药物^[1-2]。随着临床的广泛应用,伏立康唑相关药物性肝损伤、神经毒性、视觉障碍等不良反应的报道也日益增多,药物性肝损伤是导致

伏立康唑停药的主要原因^[3-5]。既往关于伏立康唑致肝损伤的个案报道中提示有联合使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)、联合肝毒性药物等因素,但较为全面的危险因素分析相对较少^[6-7]。为减少伏立康唑致肝损伤事件发生,本研究回顾性分析使

基金项目:延边大学科技计划项目(联合基金)[延大科合字(2021)第38号]

*通信作者:李雪征,博士,主任药师,研究方向:临床药学。E-mail: xzli@ybu.edu.cn

用伏立康唑的住院患者信息,筛查可能发生肝损伤的高危人群,为个体化用药提供指导。

1 资料与方法

1.1 资料

通过医院信息管理系统(hospital information system, HIS)提取2015年1月至2021年12月在延边大学附属医院使用注射用伏立康唑(商品名:丽福康、威凡)的住院患者病历。剔除病史资料记录不全;生化指标数据缺失,伏立康唑的临时医嘱及入院诊断包含肝脏衰竭、肝损伤、肝功能不全等患者。

1.2 方法

1.2.1 观察指标 记录患者的年龄、性别、体质量、住院时间、用药疗程、原发疾病;用药前后肝脏生化指标变化;是否联合使用PPIs或肝毒性药物;微生物培养结果;用药目的等信息。

1.2.2 伏立康唑与肝损伤的相关性判定 药师按照《药物性肝损伤诊治指南》^[8] Roussel Uclaf因果关系评估量表(the roussel uclaf causality assessment method, RUCAM)的评分流程对入选病例进行逐一分析。具体从发病时间、停药后生化指标变化趋势、危险因素(饮酒、妊娠、年龄)、合并用药情况、药物既往肝损伤信息、其他病因排查和再用药反应7个方面进行因果相关性评价。评分 ≥ 8 分为极可能;6~8分为很可能;3~5分为可能,1~2分为不太可能, ≤ 0 分为不可能,评分 ≥ 3 判定为伏立康唑导致的肝损伤。

1.2.3 药物性肝损伤的判定及分类 判定标准:使用伏立康唑前肝功能正常,用药后ALT ≥ 3 倍正常值上限(upper limit normal, ULN)或碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) ≥ 2 倍ULN^[9],排除入院诊断包含肝衰竭、肝损伤、肝功能不全等患者。

肝损伤分型及严重程度分级参照《药物性肝损伤诊治指南》^[8]判断标准划分。设 $R=(\text{ALT实测值}/\text{ULN})/(\text{ALP实测值}/\text{ULN})$,则①肝细胞损伤型:ALT ≥ 3 倍ULN,且 $R \geq 5$;②胆汁淤积型:ALP ≥ 2 倍ULN,且 $R \leq 2$;③混合型:ALT ≥ 3 倍ULN,ALP ≥ 2 倍ULN,且 $2 < R < 5$ 。肝损伤严重程度分为0~5级,1级(轻度肝损伤):血清ALT和(或)ALP呈可恢复性升高,总胆红素(total bilirubin, TBIL) < 2.5 倍ULN,

且INR < 1.5 ;2级(中度肝损伤):血清ALT和(或)ALP升高,TBIL > 2.5 倍ULN,或虽无TBIL升高,但INR ≥ 1.5 ,上述症状可有加重;3级(重度肝损伤):血清ALT和(或)ALP升高,TBIL ≥ 5 倍ULN,伴有或不伴有INR ≥ 1.5 ,患者症状进一步加重,需要住院治疗或住院时间延长。

1.2.4 统计分析 采用SPSS 26.0软件进行统计分析。满足正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不满足正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 t 检验或Mann-Whitney U 检验;计数资料采用 χ^2 检验;危险因素分析采用二元logistic回归。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本信息

共352例患者使用注射用伏立康唑,按照剔除标准排除122例,实际纳入患者230例。纳入病例中男性125例(54.4%),女性105例(45.6%);平均年龄 (62.34 ± 13.34) 岁,体质量 (60.69 ± 11.10) kg,用药科室主要分布在血液内科、重症医学科、呼吸内科等;伏立康唑用药指征以预防用药为主(70.9%),见表1。

2.2 肝损伤患者基本信息

共有20例患者发生肝损伤,发生率为8.7%(20/230)。其中男性14例(70.0%),女性6例(30.0%);平均年龄 (62.00 ± 16.44) 岁。损伤组患者用药后ALB为 (27.40 ± 4.73) g/L,显著低于未发生损伤组 (31.88 ± 6.25) g/L($P < 0.01$)。用药期间联合使用的肝毒性药物包括阿托伐他汀钙片、注射用阿糖胞苷、环孢素软胶囊等。肺部感染及实体肿瘤是肝损伤患者主要的原发疾病,11例为预防用药,9例为治疗用药。

2.3 肝损伤的分型、发生时间及转归

20例肝损伤病例中,RUCAM量表评分以可能(3~5分)级别居多,肝损伤分型中以肝细胞型居多,见表2。严重程度分级评估结果显示,轻度肝损伤18例(90.0%),中度1例(5.0%),重度1例(5.0%)。患者使用伏立康唑后发生肝损伤最短时间为3 d,最长潜伏期为32 d,发生肝损伤用药时间中位数为10 d,其中10 d以内11例,占55.0%,11~20 d 6例,20 d以

表1 患者基本信息

项目	纳入患者数 (n=230)	未发生肝损伤 (n=210)	肝损伤 (n=20)	$\chi^2/t/z$ 值	P值
性别[n(%)]					
男	125(54.4)	111(52.8)	14(70.0)	1.83	0.177
女	105(45.6)	99(47.1)	6(30.0)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	62.34 \pm 13.34	62.51 \pm 12.87	62.00 \pm 16.44	0.165	0.869
体质量(kg, $\bar{x} \pm s$)	60.69 \pm 11.10	60.53 \pm 16.23	58.11 \pm 10.34	-0.27	0.791
联合PPIs[n(%)]					
是	101(43.9)	88(41.9)	13(65.0)	3.96	0.047
否	129(56.1)	122(58.1)	7(35.0)		
联合肝毒性药物[n(%)]					
是	115(50.0)	101(43.9)	14(70.0)	3.51	0.061
否	115(50.0)	109(56.1)	6(30.0)		
治疗科室[n(%)]					
血液内科	89(38.7)	82(39.1)	7(35.0)	0.126	0.722
重症医学科	54(23.5)	49(23.3)	5(25.0)	0.028	0.867
呼吸内科	44(19.1)	40(19.1)	4(20.0)	0.011	0.918
其他科	43(18.7)	39(18.5)	4(20.0)	0.025	0.876
用药原因[n(%)]					
预防性用药	163(70.9)	152(72.4)	11(55.0)	2.672	0.102
念珠菌	51(22.2)	44(20.9)	7(35.0)	2.088	0.148
曲霉菌	16(6.9)	14(6.7)	2(10.0)	0.313	0.576
ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)					
用药前	33.92 \pm 8.95	32.31 \pm 7.67	30.50 \pm 5.81	1.03	0.305
用药后	32.16 \pm 6.21	31.88 \pm 6.25	27.40 \pm 4.73	3.12	0.002
CRP[mg/L, M(Q ₁ , Q ₃)]					
用药前	57.3(23.11, 108.26)	58.4(21.39, 108.37)	56.8(33.19, 118.84)	-2.07	0.109
用药后	56.7(24.35, 103.64)	56.8(22.10, 105.62)	64.2(31.72, 116.35)	-1.95	0.052
住院时间[d, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	20.0(12.0, 29.0)	20.0(12.8, 29.0)	24.5(10.0, 41.3)	-1.14	0.256
用药疗程(d)	7.0(5.0, 11.0)	7.0(5.0, 10.3)	10.5(4.3, 17.0)	-1.49	0.135

注:PPIs表示质子泵抑制剂;ALB表示白蛋白;CRP表示C反应蛋白;年龄、体质量等符合正态分布的计量资料采用独立样本t检验分析数据;CRP、住院时间、用药疗程等不符合正态分布资料的计量资料采用Mann-Whitney U检验;性别、联合用药、治疗科室、用药目的等计数资料组间比较采用 χ^2 检验

上3例。7例患者通过调整给药剂量、停药及加用保肝药物等措施使伏立康唑导致的肝损伤明显好转,9例患者因出院无法获得肝功能恢复时间,4例患者治疗无效死亡。

2.4 伏立康唑肝损伤的影响因素

以上否发生伏立康唑肝损伤为自变量,将单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量,即联合PPIs、用药后ALB及CRP水平、联合使用肝毒性药物作为固变量纳入二元logistic回归分析(分类变量赋值均为是=1,否=0)。

表2 20例患者肝损伤临床分型及伏立康唑与肝损伤的相关性(例)

临床分型	极可能	很可能	可能	合计
肝细胞性	2	2	5	9
胆汁淤积型	0	2	6	8
混合型	0	1	2	3
合计	2	5	13	20

结果显示,用药后ALB水平、联合使用PPIs是增加伏立康唑肝损伤的危险因素,见表3。

表3 伏立康唑相关肝损伤危险因素二元 logistic 回归分析

项目	B 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95%CI	P 值
用药后 ALB	-0.127	0.050	6.484	0.887	0.799~0.971	0.014
用药后 CRP	0.002	0.003	0.439	1.003	0.996~1.008	0.508
联用 PPIs	-1.089	0.520	4.385	0.338	0.121~0.933	0.035
联用肝毒性药物	-1.339	0.515	6.756	0.355	0.095~0.719	0.052
常量	2.466	1.624	2.307	11.780	-	0.129

注:ALB 表示白蛋白;PPIs 表示质子泵抑制剂;CRP 表示 C 反应蛋白;-表示无数据

3 讨论

目前,伏立康唑致肝损伤临床诊断仍以排他性诊断为主,而肝损伤事件的发生可能是多种机制共同作用的结果。本研究主要针对伏立康唑造成肝损伤的主要危险因素进行分析。

3.1 伏立康唑致肝损伤发生情况分析

本研究结果显示,伏立康唑致肝损伤发生时间中位数为 10 d,最短时间为 3 d,最长潜伏期为 32 d。总体肝损伤发生率为 8.7%,低于部分文献及说明书记载的发生率(12%~18%)^[10-11]。其原因可能是本研究为小样本统计分析,结果可能存在一定偏差;其次,随着医师安全用药意识的增强,部分患者在出现轻微肝损伤时加用保肝药,因肝功能有所好转,未被纳入研究;此外,本研究中肝损伤纳入标准为 ALT ≥ 3 倍 ULN 或 ALP ≥ 2 倍 ULN,高于部分文献的纳入标准(ALT ≥ 1 倍 ULN/2 倍 ULN)^[12]。伏立康唑用药后肝损伤类型以肝细胞型为主,可能与伏立康唑主要经细胞色素 CYP450 酶代谢有关。本研究结果提示,临床医师在用药 10 d 时应加强肝脏生化指标的监测,发生肝损伤时应及时给予保肝药物或调整用药剂量,根据肝损伤严重程度制定最佳给药方案。

3.2 白蛋白水平与患者肝损伤相关性分析

低蛋白血症常见于重症感染及慢性消耗性疾病患者,发生率高达 40%~50%,是临床常见的并发症。徐丙发等^[13]、Vanstraelen 等^[14]研究表明,较低的 ALB 水平能增加伏立康唑血药浓度及不良反应发生率。其原因可能是伏立康唑血浆蛋白结合率与机体 ALB 水平呈正相关,白蛋白水平降低会导致体内游离伏立康唑量增加,进而增加不良事件发生风险。本研究结果表明,伏立康唑用药后肝损伤组患者白蛋白水平显著低于未发生损伤组,与既往研究结果基本一致。同

时提醒药师应密切关注白蛋白水平较低患者体内伏立康唑的代谢情况。

3.3 联用质子泵抑制剂患者肝损伤原因分析

PPIs 广泛应用于消化性溃疡及胃肠道出血等酸相关性疾病的治疗,由于这些胃肠道问题在不同的临床科室很常见。因此,接受伏立康唑治疗的真菌感染患者联合使用 PPIs 可能性较大。大部分 PPIs 在体内经肝脏 CYP2C19 酶代谢,小部分经 CYP3A4 酶清除,而伏立康唑即是该酶的底物也是其抑制剂,两药联合使用导致伏立康唑的血药浓度及肝损伤的发生风险升高^[15-17]。既往关于两药联合使用相互作用的报道多以个案分析为主。本研究纳入病例数较多,纳入的 230 例患者中联合使用 PPIs 的有 101 例,占 43.91%,二元 Logistic 回归分析结果表明伏立康唑联合 PPIs 用药患者发生肝损伤的可能性显著高于单独使用伏立康唑患者,这与国内外报道结果基本一致^[18-19]。本研究中伏立康唑用药后发生肝损伤的患者中有 13 例联合使用 PPIs,其中 7 例联合奥美拉唑、4 例联合兰索拉唑、2 例联合艾司奥美拉唑。因此,建议密切关注此类联合用药患者的血药浓度及生化指标变化情况,避免因伏立康唑浓度过高造成药物性肝损伤,如必须联用 PPIs,应选用经非酶途径代谢的雷贝拉唑或对肝药酶活性低的泮托拉唑,必要时需检测患者基因型^[20]。

综上所述,低蛋白血症及联合使用 PPIs 是伏立康唑相关肝损伤的危险因素。提示临床要高度重视此类用药患者,同时,药师也应该积极开展个体化药学服务,减少不良反应,提升治疗效果。本研究存在以下不足:①样本容量小,结果可能存在一定偏差;②受该院医疗条件限制,所有纳入研究患者均未检测 CYP2C19 基因多态性,故无法评估基因型对肝损伤的影响;③由于该院伏立康唑治疗药物监测工作处于起步阶段,开展血药浓度监测的患者数量有限,故无

法评估血药浓度与肝损伤的直接相关性。

【参考文献】

- [1] 陈恳,陈耀龙,张相林,等.伏立康唑个体化用药指南计划书[J].药物流行病学杂志,2017,26(4):289-293.
- [2] Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(4): 433-442.
- [3] Zheng R, Li Y, GUO C, et al. Voriconazole induced hallucinations and visual disturbances in a female child: a case report and literature review [J]. Front Pediatr, 2021, 9:655327.
- [4] Mohammed Y, Abousamra A, Abdeldayem AA, et al. Voriconazole-induced cholestatic hepatotoxicity in an immune competent patient [J]. Cureus, 2022, 14(1): e21346
- [5] 任晓蕾,张晓,詹轶秋,等.99例伏立康唑致视觉损害病例分析[J].中国临床药理学杂志,2022,38(6):589-591.
- [6] 刘会娟,李朝今.伏立康唑合并奥美拉唑致暴发性肝损伤1例[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(6):169.
- [7] 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.
- [8] 于乐成,茅益民,陈成伟.药物性肝损伤诊治指南[J].实用肝脏病杂志,2017,20(2):257-274.
- [9] 陈凡,胡述立,刘剑敏,等.伏立康唑相关肝损伤的真实世界研究[J].中国医院药学杂志,2021,41(19):2006-2010.
- [10] 赵全凤,符佩姝,马欢,等.伏立康唑所致肝功能损害的主动监测研究[J].中国临床药理学与治疗学,2019,24(1):43-48.
- [11] Tverdek FP, Kofteridis D, Kontoyiannis DP. Antifungal agents and liver toxicity: a complex interaction [J]. Expert Rev Anti-Infe, 2016, 14(8): 765-776.
- [12] 黄志卓,黄琳,贾月萍,等.伏立康唑血药浓度监测在儿童血液病的临床应用[J].儿科药理学杂志,2022,28(6):11-15.
- [13] 徐丙发,陈思远,昂韦,等.低蛋白血症对危重症患者伏立康唑血药谷浓度的影响[J].中国新药杂志,2019,28(3):308-313.
- [14] Vanstraelen K, Wauters J, Vercammen I, et al. Impact of hypoalbuminemia on voriconazole pharmacokinetics in critically ill adult patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(11): 6782-6789.
- [15] Blanco DS, Maronas O, Latorre PA, et al. Impact of cyp2c19 genotype and drug interactions on voriconazole plasma concentrations: a Spain pharmacogenetic-pharmacokinetic prospective multicenter study [J]. Pharmacotherapy, 2020, 40(1): 17-25.
- [16] 王丽,齐文玉,马培志.重度肝硬化患者伏立康唑血药浓度监测结果分析[J].海峡药学,2020,32(3):132-136.
- [17] 黄毅婷,王丽满,蒋婷婷,等.侵袭性真菌感染重症患者伏立康唑血药谷浓度的监测及影响因素分析[J].抗感染药学,2020,17(8):1097-1101.
- [18] 连玉菲,刘洪涛,任炳楠,等.伏立康唑与奥美拉唑联合应用致伏立康唑超快代谢型患者血药浓度增高的分析[J].中国药物警戒,2020,17(8):496-501.
- [19] Blanco DS, Maronas AO, Latorre PA, et al. A multicentre prospective study evaluating the impact of proton-pump inhibitors omeprazole and pantoprazole on voriconazole plasma concentrations [J]. Brith J Clin Pharmacol, 2020, 86(8): 1661-1666.
- [20] 王巧红,张雅兰,梁翠绿,等.质子泵抑制剂药理学相互作用研究进展[J].中国现代应用药理学,2021,38(9):1140-1147.

收稿日期:2022-10-11 本文编辑:杨昕