

文章编号: 1672-3384 (2007) -01-0018-04

# 伏立康唑治疗恶性血液病患者真菌感染的安全性分析

【作者】 李泽辉 王晓丹 章萍

中国医学科学院中国协和医科大学血液学研究所 血液病医院 (天津 300020)

【摘要】 目的 评估伏立康唑 (voriconazole, 威凡) 治疗恶性血液病患者真菌感染的安全性。方法 采用回顾性研究, 观察我院 2006 年 1 月~10 月间使用伏立康唑治疗的安全性, 对患者性别、年龄、用药情况、不良事件表现、处理方法与结果等方面进行统计分析。结果 用伏立康唑治疗真菌感染者 32 例, 男性 20 例, 女性 12 例; 中位年龄为 37 (14~75) 岁。全组静脉用药中位时间 3 (1~11) d, 序贯治疗总疗程中位时间 11 (2~99) d。16 例患者发生不良事件, 其中特殊感觉、神经系统、消化系统症状的构成比依次为 25.00%、21.88%、18.75%。其他不良事件有皮疹、手指肿胀等。5 例患者因严重不良反应停药。结论 伏立康唑是治疗恶性血液病患者真菌感染较为安全的三唑类抗真菌药物。

【关键词】 伏立康唑; 恶性血液病; 真菌感染; 安全性

【中图分类号】 R978.5; R733

【文献标识码】 B

侵袭性真菌感染 (IFI) 发生率日益增加, 已成为危及恶性血液病患者生命的主要危险因素之一。其病原菌主要包括念珠菌、曲霉菌和镰刀菌属<sup>[1]</sup>。伏立康唑是新合成的第二代三唑类药物, 具有抗菌谱广、抗菌效力强的特点, 对念珠菌属具有广谱活性, 对曲霉菌属真菌有杀菌作用。此外, 本品在体外对其他致病性真菌例如镰刀菌属也有杀菌作用。目前伏立康唑治疗恶性血液病患者真菌感染安全性的报道少见, 为此, 本文就我院 2006 年 1 月至 10 月间应用伏立康唑注射液治疗恶性血液病患者合并侵袭性真菌感染的安全性进行分析, 现报道如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 对象

32 例患者为 2006 年 1 月~10 月间使用伏立康唑注射液的住院患者, 其中男性 20 例, 女性 12 例, 中位年龄 37 (14~75) 岁。参照中华内科杂志编辑委员会制定的“血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则 (草案)”<sup>[2]</sup>, IFI 诊断分类情况为确诊病例 4 例, 临床诊断病例 7 例, 拟诊病例 21 例。其中急性髓系白血病 11 例, 急性淋巴细胞白血病 11 例, 慢性粒细胞白血病 4 例, 骨髓增生异常综合征转急性髓系白血病 2 例, 重度

再生障碍性贫血 2 例, 多发性骨髓瘤 1 例, 肝移植术后全血细胞减少 1 例。

### 1.2 相关治疗

23 例患者经过多次细胞毒药物治疗; 造血干细胞移植后 8 例, 其中 7 例服用免疫抑制剂; 27 例曾接受过广谱抗生素治疗, 以亚胺培南/西司他丁钠 (泰能)、美罗培南和头孢哌酮/舒巴坦钠为主; 13 例用过大剂量糖皮质激素, 并持续 1 周以上。27 例为应用过其他抗真菌药物后疗效不佳或不能耐受, 才开始应用伏立康唑, 分别为: ①两性霉素 B, 7 例患者不能耐受、5 例疗效不佳; ②伊曲康唑, 8 例疗效不佳、2 例患者发生不良反应; ③卡泊芬净 3 例、氟康唑 2 例, 均因疗效不佳停药。

### 1.3 方法

监测患者用药后不良事件发生情况, 并对患者用药情况、不良事件表现、处理方法与结果等方面进行描述性分析。

## 2 结果

### 2.1 用药方法

19 例首日给予负荷剂量 (6mg/kg) 静脉滴注, q12h, 用药 24h 后改为维持剂量 (4mg/kg), q12h。21 例静脉滴注给药后改为口服给药序贯治疗, 每

天给药2次,每次200mg。由于真菌感染加重,3例患者在序贯治疗期间再次转为静脉给药。全组静脉用药的中位时间为3(1~11)d,静脉滴注和口服给药序贯治疗总疗程中位时间为11(2~99)d。

## 2.2 停药原因

32例患者停药原因分别为:①真菌感染情况好转,12例;②临床疗效不佳,6例;③患者死亡而自然停药,3例;④患者病情恶化放弃治疗,6例;⑤治疗中发生严重不良反应,5例。

## 2.3 合并用药

26例合用广谱抗生素,其中合用1种8例,合用2种16例,合用3种2例,包括泰能、替考拉宁和美罗培南等。6例合用其他抗真菌药物,分别为5-氟胞嘧啶3例、卡泊芬净2例和氟康唑1例。合用免疫抑制剂7例,其中合用环孢素3例,合用他克莫司4例。

## 2.4 不良事件

这些患者患有严重的基础疾病,需要接受多种治疗,临床情况相对复杂,因此,我们将治疗中发生的全部不良事件包括不能排除与伏立康唑相关者列入统计分析范畴。共有16例患者发生不良事件,具体表现及所涉及的器官详见表1。

## 2.5 不良事件的处理及结果

5例患者因严重不良事件而停药,分别为神经系统损害3例、肝功能实验值异常和皮疹各1例;其他11例采用了对症治疗并继续用药。症状在1周内好转的有6例,不良事件持续时间最长的有1例超过20d。

## 2.6 典型病例报告

例1,女性,53岁,诊断为急性髓系白血病,

2次血培养结果分别为热带念珠菌和白色念珠菌。给予伏立康唑静脉滴注,首日负荷剂量400mg,q12h,24h后改为维持剂量270mg,q12h。合用药物为泰能500mg静脉滴注,q8h。用药后发生严重的神经系统不良反应,遂停药,用药时间为8d。不良反应主要表现为:①球结膜出血,用药后第2天出现,持续22d;②视力模糊,用药后第5天出现,持续10d;③手指肿胀,用药后第5天出现,持续17d;④神经系统,用药后第7天出现幻觉和抑郁等症状,停用伏立康唑第2天好转,症状持续5d。

例2,男性,67岁,肝移植术后全血细胞减少,肛周拭子培养结果为白色念珠菌。给予伏立康唑200mg静脉滴注,q12h,3d后改为口服给药序贯治疗。用药后第6天,出现视力模糊,并且视物为白色,急查心电图为窦性心律不齐,未予特殊处理,20min后自行缓解。

例3,男性,20岁,造血干细胞移植后52d,舌体水疱处拭子培养结果为曲霉菌。给予伏立康唑200mg静脉滴注,q12h,其合用免疫抑制剂为环孢素150mg/d,持续24h静脉滴注,已用药13d。应用伏立康唑前,环孢素稳态血药浓度为325.05ng/mL,用药后升高至443.09ng/mL。但此浓度结果仍在安全范围内,并且患者临床表现未见异常,因此环孢素给药剂量未予调整。

## 3 讨论

恶性血液病患者由于长期放化疗所致的粒细胞减少<sup>[3]</sup>及广谱抗生素、糖皮质激素和免疫抑制剂的应用以及造血干细胞移植等因素,使其免疫功能低下,导致侵袭性真菌感染逐渐增多,并且病死率高。较难获得微生物学资料是这类患者真菌感染的主要

表1 伏立康唑不良事件的临床表现统计\*

不良事件累及的器官	例次/例	构成比(%)	临床表现
特殊感觉	8	25.00	视觉障碍(5例)、球结膜出血、视网膜出血、眼胀痛
神经系统	7	21.88	幻觉(2例)、抑郁(3例)、头胀、头晕、手指麻木
消化系统	6	18.75	肝功能实验值异常(TBIL、DBIL、GGT、ALP增高)
皮肤和附属器	4	12.50	皮疹
其他	2	6.25	面部水肿、手指肿胀

\*注:1例不良事件往往涉及多个组织或器官,我们将其分别进行统计

临床特点之一,表现在真菌感染病原体培养阳性率不高,组织病理学检查真菌阳性或封闭无菌腔体液标本(如血液、胸水等)真菌培养阳性者更少<sup>[4]</sup>。多数情况下只能根据临床经验或典型的影像学表现进行判断,这就决定了血液系统疾病抗真菌治疗绝大多数是经验性治疗。因此,临床医生如何选择抗真菌药物进行治疗就成了难题。

3.1 尽管多种抗真菌药物可供医生选择,但要根据临床作出具体抉择仍是复杂而困难的,必须考虑所用药物的有效性、安全性、药物之间的相互作用和治疗费用等。目前治疗侵袭性真菌感染的药物主要有三唑类如氟康唑、伊曲康唑,多烯类如两性霉素B和棘白菌素类如卡泊芬净等。其中氟康唑的抗菌谱较窄,耐药率较高,对曲霉菌及某些念珠菌属无抗菌活性<sup>[5]</sup>;伊曲康唑抗菌谱较氟康唑更广,但近年来亦有耐药菌株出现;而两性霉素B虽高效,但其严重的不良反应导致多数患者不能耐受,限制了其广泛应用。伏立康唑属第二代合成的氟康唑衍生物,对各种酵母菌、丝状真菌、曲霉菌具有广谱活性,并且对耐伊曲康唑和耐两性霉素B的曲霉属真菌也有体外活性<sup>[6]</sup>。本品在患者和健康志愿者中都有很好的耐受性,最主要的副作用为视觉障碍、肝功能异常和皮肤反应。

3.2 从本研究结果可见,伏立康唑治疗中发生的不良事件临床主要表现为特殊感觉、肝功能试验值异常、神经系统症状和皮疹等,我们对其进行详细分析,现分述如下。

3.2.1 特殊感觉(25.00%) 表现为视觉障碍、球结膜出血、视网膜出血和眼胀痛。使用伏立康唑后短暂视觉障碍的发生率约为30%,但几乎没有因此而停药的报告<sup>[7]</sup>。引起视觉障碍的作用机制仍不清楚,但一项研究中发现,本药可减小视网膜电波波形的振幅、缩小视野和改变色觉<sup>[8]</sup>。本组病例中5例患者出现了视觉障碍,主要为视力模糊、视野变暗和色觉改变。其中1例伴有视网膜出血,查血小板计数为 $29 \times 10^9/L$ ,不排除血小板减少引起视网膜出血进而导致视力模糊的可能,将其作为不良事件

进行统计,目的是希望有助于医生管理患者用药风险。建议临床使用伏立康唑时,告知患者本品可能会引起视觉障碍,提醒其加以注意,防止意外事件的发生。

3.2.2 神经系统(21.88%) 主要为抑郁、幻觉、头晕和手指麻木等。3例患者因严重的神经系统损害而停药,其中2例表现为抑郁,另1例为幻视。病例1在出现幻觉、抑郁等临床表现后,考虑神经系统症状是泰能常见不良反应之一,先行停用泰能,但症状仍进行性加重,遂停用伏立康唑;同时予患者CT检查,以排除真菌侵袭中枢神经系统的可能。该患者上述症状于停用伏立康唑后即好转。虽然少见伏立康唑导致严重精神症状的病例报道,但其在本组病例中发生率较高,应引起临床医务人员重视。

3.2.3 肝功能实验值异常(18.75%) 6例患者出现肝功能异常,主要表现为总胆红素、直接胆红素、谷草转氨酶和碱性磷酸酶增高。其中1例于用药10d后出现上述肝功能实验值异常及巩膜黄染并进行性加重,予停用伏立康唑和对症治疗,2周后缓解。由于这些患者接受了化疗或造血干细胞移植,临床情况相对复杂,因此不能判定不良事件与伏立康唑完全相关,但提示医生在用药过程中应注意常规监测肝功能,以防发生严重的肝脏损害,使患者原有病情加重。

3.2.4 其他 主要表现为4例皮疹(12.50%)、1例面部水肿及1例手指肿胀,除1例因皮疹程度较重而停药外,其余症状均较轻微,未予特殊处理即可自行好转。

### 3.3 与免疫抑制剂类药物相互作用

伏立康唑可抑制细胞色素P450同工酶的活性,包括CYP2C19、CYP2C9和CYP3A4,可能会使通过CYP450同工酶代谢的药物血浆浓度增高。免疫抑制剂中的环孢素和他克莫司均为CYP3A4底物,有文献报道<sup>[9]</sup>伏立康唑可使这两种药物的C<sub>max</sub>、AUC<sub>τ</sub>增高。因此,对本组病例中7例造血干细胞移植后患者,我们严密监测环孢素/他克莫司的血

浆药物浓度。病例 3 在给予伏立康唑后, 环孢素血浆药物浓度增高约 1/3, 期间未调整环孢素给药剂量并且无其他合用药物, 因而可考虑为伏立康唑对环孢素血浆药物浓度的影响。另 6 例患者在伏立康唑治疗期间多次减少免疫抑制剂的给药剂量, 因此不能确定本药对环孢素、他克莫司血药浓度的影响程度, 但仍提醒临床医生, 在将伏立康唑与环孢素、他克莫司合用时, 应严密监测血药浓度, 根据浓度监测结果和患者临床表现及时调整后者的给药剂量, 避免药物浓度增高引起肾毒性, 以确保用药安全。

#### 4 结论

总体来说, 伏立康唑耐受性较好, 常见的不良事件包括视觉障碍、肝功能实验值异常和皮疹等, 这与已有报道相一致, 说明其治疗恶性血液病患者真菌感染是相对安全的。但本组病例中神经系统不良反应发生率较高, 提醒医务人员加以重视。目前伏立康唑治疗安全性方面的病例报道较少, 并且恶性血液病患者的基础情况比较复杂, 并用药物较多, 因此在用药期间应严密监测患者用药情况, 及时调整治疗方案, 以保证用药安全、合理。

#### 【参考文献】

- [1] 唐晓文, 阮长耿. 恶性血液病患者系统性真菌感染的诊断与治疗. 国外医学输血及血液学分册, 2005, 44 (12): 930-931
- [2] 中华内科杂志编辑委员会. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则 (草案). 中华内科杂志, 2005, 44: 554-556
- [3] 胡龙华, 王文丁, 贾坤如, 等. 血液病患者医院感染与白细胞数关系的研究. 中华医院感染学杂志, 2002, 12 (3): 191-192
- [4] 沈志祥, 陈秋生. 血液病合并侵袭性真菌感染的临床特点与治疗. 中华医学杂志, 2005, 85 (21): 1447-1448
- [5] Mattiuzzi GN, Estey E, Raad I, et al. Liposomal amphotericin B versus the combination of fluconazole and itraconazole as prophylaxis for invasive fun infactions during induction chemotherapy for patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. Cancer, 2003, 97 (2): 450-456
- [6] Abraham OC, Manavathu EK, Cutright JL, et al. In vitro susceptibilities of Aspergillus species to voriconazole, itraconazole, and amphotericin B. Microbiol Infect Dis, 1999, 33 (1): 7-11
- [7] Purkins L, Wood N, Ghahramani P, et al. Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous-to oral-dose escalation regimens. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46: 2546-2553
- [8] Tomaszewski K, Purkins L. The pharmacokinetics (PK) and safety of sulfobutylether-B-cyclodex- trans. In: Program and abstracts of American Society for Microbiology 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2001, Chicago, Ill. Abstract A-23
- [9] Chandrasekar PH, Cutright J, Manavathu E. Efficacy of voriconazole against invasive pulmonary aspergillosis in a guinea-pig model. J Antimicrob Chemother, 2002, 45 (5): 673-676

文章编号: 1672-3384 (2007) -01-0021-04

## 深部真菌感染的诊断和治疗

【作 者】 朱曦

北京大学第三医院 (北京 100083)

【中图分类号】 R978.5; R969.3

【文献标识码】 B

深部真菌感染指致病性真菌侵犯皮下组织、黏膜和内脏, 感染器官所引起的真菌感染性疾病。常

见深部真菌病主要包括念珠菌病、隐球菌病、曲霉病、毛霉病、孢子丝菌病、马内菲青霉病、组织胞