

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.10.024

伏立康唑致视觉和精神障碍不良反应分析

赵绿翠, 奚 鑫, 柏占锋, 刘松青, 杜 倩[△]

(重庆医科大学附属第三医院 < 捷尔医院 >, 重庆 401120)

摘要:目的 探讨患者个体情况、基因多态性、血药浓度与伏立康唑不良反应的关系,以及临床药师在防治该不良反应中的作用。方法 以伏立康唑致 CYP2C19 正常代谢型、治疗药物监测结果在安全范围内的 1 例老年患者发生的视觉、精神障碍不良反应为例,分析发生原因、处理措施及临床药师实施药学监护的切入点。结果 使用伏立康唑的患者出现的视觉和精神障碍的不良反应与其年龄及联用药物有关。结论 CYP2C19 正常代谢型、治疗药物监测结果在安全范围的患者仍可能因其他因素导致伏立康唑浓度相关性不良反应。

关键词:伏立康唑;视觉障碍;精神障碍;药品不良反应;合理用药;临床药师

中图分类号:R969.4;R978.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)10-0073-03

Analysis of Voriconazole-Induced Visual and Mental Disorders

ZHAO Lyucui, XI Xin, BAI Zhanfeng, LIU Songqing, DU Qian

(The Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University < Gener Hospital >, Chongqing, China 401120)

Abstract: Objective To investigate the relationship between individual status, genetic polymorphisms, blood concentration and voriconazole-induced visual and mental disorders, as well as the role of clinical pharmacists in the prevention and treatment of this adverse reaction. **Methods** A case of voriconazole-induced visual and mental disorders in an elderly patient with CYP2C19 normal metabolic type and the results of therapeutic drug monitoring (TDM) in a safe range was taken as an example to analyze the causes, treatment measures and entry points for clinical pharmacists to implement pharmaceutical care. **Results** The patient's voriconazole-induced adverse reactions such as visual and mental disorders were related to the age and drug combination. **Conclusion** The patient with CYP2C19 normal metabolic type and TDM results in a safe range may still have adverse drug reactions related to voriconazole concentration due to other factors.

Key words: voriconazole; visual disorders; mental disorders; adverse drug reactions; rational drug use; clinical pharmacists

伏立康唑是新一代三唑类广谱抗真菌药物,抗菌作用强,是侵袭性真菌感染的首选治疗药物。其主要经肝药酶 CYP2C19 代谢,药物相互作用多,个体差异大,不良反应多,即使按药品说明书推荐的标准剂量给药,也可能导致药效不足或发生药物毒性反应^[1]。一般认为,CYP2C19 基因多态性、治疗药物监测(TDM)指标可作为判断患者对伏立康唑产生药物反应或调整伏立康唑给药剂量的依据,但伏立康唑对临床部分患者的疗效或毒性仍不能通过基因多态性或 TDM 解释。现通过对老年肺部真菌感染患者使用伏立康唑后导致视觉和精神障碍

的临床资料进行分析,探讨伏立康唑血药浓度、基因多态性及个体差异等因素与发生药品不良反应的关系。

1 临床资料

患者,男,83岁。因咳嗽、咳痰10年,气促3年,加重2d,于2017年12月31日入院。既往有肺结核病史31年,已治愈,2型糖尿病史21年,血糖控制欠佳。本次入院时患者诉咳嗽、咯黄色脓痰,活动后气促明显,伴畏寒、发热、流涕等症状。入院后胸部CT检查示:双肺多发感染可能,双侧少量胸腔积液;纵隔多个小淋巴结显示。感染指标:白细胞计数 $13.77 \times 10^9/L$,中性粒细胞

第一作者:赵绿翠,女,硕士研究生,药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)467202699@qq.com。

[△]通信作者:杜倩,女,博士研究生,主管药师,研究方向为医院药学和临床药学,(电子信箱)312746174@qq.com。

的要求,但温度记录信息间断、重要信息传递差错、单证信息不规范等操作层面及管理层面的问题依然十分突出。这些软件问题若不及时改进,可能会造成实质性的疫苗质量受损。因此,当前除了应进一步提升冷链硬件的水平外,还应积极提升疫苗冷链操作的规范性,提高冷链操作人员的素质,提高冷链的管理水平。而提高管理水平的当务之急,是找出储运操作的漏洞,发现疫苗精细化管理的着力点,从而进一步优化并保障流通过程中的疫苗质量。

参考文献:

- [1] 李 荣,张译匀. 中国疫苗流通存储现状与发展对策[J]. 办公自动化,2018(8):42-46.
- [2] 张佩如,刘力铭,刘家洁,等. 四川省第二类疫苗采购平台的建立和实施效果分析[J]. 中国疫苗和免疫,2017,23(3):282-285.
- [3] 药品经营质量管理规范(食品药品监管局令第28号)[EB/OL]. (2016-07-13)[2018-08-13]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5174528.htm.
- [4] GB/T 28842-2012,药品冷链物流运作规范[S].

(收稿日期:2018-09-05)

百分比 94.2%, C 反应蛋白 76.59 mg/L, 均异常。生化检查: 尿素氮 13.57 mmol/L, 肌酐 251 μ mol/L (估算肌酐清除率 15 mL/min), 均异常。其余大小便常规、肝功能、凝血功能指标等检查大致正常。诊断: 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 2 型糖尿病; 慢性肾功能不全。

2 药师参与药物治疗过程

入院后予以左氧氟沙星注射液 0.6 g 静脉滴注, 每日 1 次, 同时给予雾化气道管理、化痰、平喘及降糖等对症治疗。入院第 4 天, 患者诉痰液黏稠, 不易咳出, 查降钙素原为 41.24 ng/mL (偏高)。入院第 6 天复查 CT, 与入院时对比左肺下叶实变范围扩大, 右侧胸腔积液基本吸收, 其余变化不大。纤维支气管镜下可见气道内大量白色苔藓状物质覆盖气道。直接观察可见口腔黏膜处亦有白苔样物质覆盖。综合考虑, 真菌感染可能性大, 于入院第 7 天晚上加用伏立康唑。由于患者慢性肾功能不全, 会诊时临床药师认为伏立康唑静脉制剂的赋形剂硫酸丁基醚- β -环糊精钠堆积会进一步造成肾脏损害, 建议给予伏立康唑胶囊口服。结合药品说明书推荐剂量与患者个体情况, 建议首剂 400 mg, 之后改为 200 mg, 每 12 h 1 次。此后患者自觉症状有所好转。入院第 9 天早晨, 患者出现视物模糊、重影, 伴幻觉、失眠症状出现, 自觉有“陌生人聊天”“墙上长草”“有人搬砖”等。眼科、神经科会诊排除眼部、精神疾病影响。第二次会诊后临床药师考虑视觉、精神异常为伏立康唑所致可能性大, 建议暂时停用, 行 CYP2C19 基因多态性检测与伏立康唑 TDM。停药 1~3 d 后患者视觉、精神症状减轻甚至消失。基因多态性检测报告显示为 CYP2C19 * 1/* 1 型 (正常代谢型), 血药浓度 (给药第 3 天、第 5 次给药前的谷浓度) 为 3.51 μ g/mL。第 3 次会诊时临床药师建议减量使用伏立康唑, 由于患者为鼻胃管进食状态, 服药困难, 给药方案调整为伏立康唑注射液 100 mg 静脉滴注, 每 12 h 1 次, 同时加强抗细菌感染治疗, 根据肌酐清除率计算, 将左氧氟沙星注射液调整为注射用头孢哌酮舒巴坦 1.5 g 静脉滴注, 每 8 h 1 次。此后, 患者病情明显好转, 未再发生不良反应。于入院第 25 天出院。

3 讨论

3.1 伏立康唑致视觉、精神障碍的机制

伏立康唑致视觉、精神障碍等不良反应与血药浓度过高有关, 可通过改变给药方式 (如由静脉给药调整为口服给药)、降低剂量或停药来改善相关表现^[2]。据报道, 约 30% 的患者应用伏立康唑会出现视觉异常, 如视力模糊、畏光等, 视幻觉症状较常见^[3]。法国药物警戒数据库资料显示, 伏立康唑所致视觉异常一般出现在初始用药 1 周内^[4], 不会破坏视网膜和视觉皮层, 通常可逆。精神障碍也是伏立康唑导致的常见不良反应, 临床表现以谵妄、幻视幻听、情感亢奋多见, 平均在用药后 (3 $\pm$ 2) d

出现, 停药后可迅速缓解。伏立康唑血药谷浓度超过 5.5 μ g/mL 与神经系统不良事件之间存在显著相关性^[5]。但机制尚不清楚, 认为可能与伏立康唑能通过血脑屏障有关。本研究中患者既往无眼部、精神疾病史, 相关科室会诊亦排除疾病本身导致。结合伏立康唑的常见不良反应及用药时间与症状关系的相关性, 临床药师判断视觉、精神障碍与伏立康唑相关。

3.2 CYP2C19 基因型与药物相互作用

伏立康唑在体内呈现非线性药代动力学模型, 个体差异大。CYP2C19 是其主要代谢酶。CYP2C19 * 2, CYP2C19 * 3, CYP2C19 * 17 这 3 个位点的突变是造成 CYP2C19 酶活性差异的主要因素。对于携带 CYP2C19 * 2 或 CYP2C19 * 3 突变的人群, 其 CYP2C19 酶活性减弱, 使伏立康唑代谢减慢, 血药浓度增加; 而携带 CYP2C19 * 17 突变人群, CYP2C19 酶活性增强, 使伏立康唑血药浓度大大降低。CYP2C19 * 1 则为野生基因型^[6-7]。CYP2C19 的基因多态性可以解释伏立康唑个体差异的 30%~50%^[8]。本例患者经 CYP2C19 基因多态性检测, 其为 * 1/* 1 野生型, 因此, 基因多态性不是导致本病例不良反应的原因。

在患者的联用药物中, 无显著经过 CYP2C19 代谢的药物。伏立康唑在法国上市 4 年后, 法国药物警戒数据库调查, 发现 42 例视觉障碍患者中有 14 例合并使用了氟喹诺酮类药物, 表明联用氟喹诺酮类药物可能更易导致伏立康唑视幻觉不良反应^[4]。因此临床药师推断, 合并使用左氧氟沙星注射液可能是导致视觉、精神障碍的原因之一。

3.3 血药浓度与伏立康唑药效/毒性

由于伏立康唑饱和和代谢的原因, 其呈现个体差异巨大的非线性药代动力学模型, 当伏立康唑剂量增加 50% 时, 其谷浓度上升 0.4~7.7 倍^[9], 因此应根据 TDM 调整伏立康唑的剂量^[10]。一般来说, TDM 的采血点为药物浓度达到平台期时的谷浓度, 即服药后的 5~6 个半衰期。据伏立康唑片说明书, 口服 200 mg 伏立康唑的半衰期约为 6 h。但呈剂量依赖性, 在常规 TDM 采血点, 难以识别伏立康唑血药浓度是否达到平台期, 国外许多机构在使用伏立康唑 5~7 d 后测定其血药谷浓度, 重症患者也可早期测血药浓度, 以分析伏立康唑是否达到有效治疗浓度^[11]。目前仍无国际共识来指导伏立康唑的 TDM 范围, 对于伏立康唑的血药浓度目标范围仍有一定争议。1~6 μ g/mL 或 2~6 μ g/mL 的目标范围相对合理^[11-12]。

按上述报道, 本例患者的血药浓度值应为较安全且有效的谷浓度值。但仍发生了与血药浓度过高相关的视觉、精神障碍, 可能与患者的个体因素 (老龄化) 或本身对药物的反应差异有关, 也可能与给药时采取打开胶囊直接胃管投药导致血药浓度峰值过高有关。

3.4 伏立康唑用药分析

患者为老年男性,既往慢性阻塞性肺疾病与糖尿病病史,且一直血糖控制欠佳,慢性肾功能不全,具有多个真菌感染的高危因素。入院后给予广谱抗菌药物治疗后,肺部感染病灶有新增、有吸收,纤维支气管镜下可见大量白苔样物质,尽管无细菌培养、病理支持,仍可临床诊断为真菌感染,给予经验性抗真菌治疗,且疗程较长,即使中途因不良反应而停药,也应在不良反应症状缓解后继续给予抗真菌治疗。

伏立康唑说明书中提示,老年患者应用本药品时不需要调整剂量,中重度肾功能不全(肌酐清除率低于50 mL/min)患者仅在利大于弊的情况下使用静脉制剂,否则宜选用口服给药,不需要调整剂量,即给予患者正常剂量即可。然而,戴志初等^[13]的研究结果表明,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,年龄及每日单位体质量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,应给予更多关注。可适当减少每日单位体质量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。

本例患者具有老龄化、联用氟喹诺酮类药物等高危因素。多数伏立康唑不良事件的发生往往与药物浓度较高相关,停药后不良事件相应症状一般会消失^[14],因此出现不良反应后,临床药师建议其立即停药,待症状好转之后拟根据其基因型与血药浓度结果制订治疗方案,但其基因多态性与血药浓度均在正常范围内。由于视觉、精神障碍均与血药浓度有关,因此本例患者在不良反应症状好转后仍建议将伏立康唑减量,继续服用。

患者当时为鼻胃管给药,有可能打开胶囊后给药,导致血药浓度峰值过高而产生不良反应。因此权衡利弊,改为静脉给药。伏立康唑静脉制剂与口服制剂的转化,300 mg口服剂量与静脉注射4 mg/kg相等,而200 mg口服剂量与静脉注射3 mg/kg相等^[11]。本例患者维持剂量为口服伏立康唑胶囊200 mg,每日2次,相当于静脉注射3 mg/kg,将其血药浓度降低,临床药师认为可调整为每次2 mg/kg给药,即伏立康唑注射液100 mg静脉滴注,并密切监测肝肾功能,观察临床症状变化与可能的不良反应症状。此后,患者感染症状好转,未出现不良反应。

4 小结

本例患者为老年男性,口服伏立康唑胶囊后第3天出现视觉、精神障碍,停药后不良反应症状消失。CYP2C19基因多态性与TDM结果均提示患者属正常代谢且血药浓度在安全范围。患者出现视觉、精神障碍可能与其老龄化、联用氟喹诺酮类药物有关。本次分析结果显示,伏立康唑个体差异较大,CYP2C19野生型、

TDM血药浓度正常的老龄患者,按说明书推荐的剂量用药,仍有血药浓度过高导致不良反应发生的可能性,需加强用药监护,警惕不良事件的发生。

参考文献:

- [1] HOPE WW, CASTAGNOLA E, GROLL AH, et al. ESCMID[®] guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(Suppl 7): 38–52.
- [2] 赵欣, 解卫平, 戴冠群. 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [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] MURAYAMA N, IMAI N, NAKANE T, et al. Roles of CYP3A4 and CYP2C19 in methyl hydroxylated and N-oxidized metabolite formation from voriconazole, a new anti-fungal agent, in human liver microsomes[J]. Biochemical Pharmacology, 2007, 73(12): 2020–2026.
- [7] LI-WAN-PO A, GIRARD T, FARNDON P, et al. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17[J]. Br J Clin Pharmacol, 2010, 69(3): 222–230.
- [8] WEISS J, TEN HOEVEL MM, BURHENNE J, et al. CYP2C19 genotype is a major factor contributing to the highly variable pharmacokinetics of voriconazole[J]. J Clin Pharmacol, 2009, 49(2): 196–204.
- [9] TRIFILIO S, ORTIZ R, PENNICK G, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. Bone Marrow Transplant, 2005, 35(5): 509–513.
- [10] 陈文瑛, 黄思琪, 谢白露, 等. 伏立康唑个体化给药研究新进展[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(14): 1181–1184.
- [11] OWUSU OBENG A, EGELUND EF, ALSULTAN A, et al. CYP2C19 Polymorphisms and Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole: Are We Ready for Clinical Implementation of Pharmacogenomics? [J]. Pharmacotherapy, 2014, 34(7): 703–718.
- [12] LWEIS RE. What is the "therapeutic range" for voriconazole? [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(2): 212–214.
- [13] 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.
- [14] MIYAKIS S, VAN HAL SJ, RAY J, et al. Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections[J]. Clinical Microbiology and Infection, 2010, 16(7): 927–933.

(收稿日期: 2018-12-11)