

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.14.032

血药浓度监测下伏立康唑致肝酶升高及视觉异常的药学监护*

张青^{1,2}, 张松^{1,2}, 王雨来^{1,2}, 卢振^{1,2}, 刘莹^{1,2}, 毛绒^{1,2}, 胡阳敏^{3△}

(1. 鄂东医疗集团黄石市中心医院·湖北理工学院附属医院药学部, 湖北 黄石 435000; 2. 肾脏疾病发生与干预湖北省重点实验室, 湖北 黄石 435000; 3. 浙江大学医学院附属第二医院药剂科, 浙江 杭州 310000)

摘要:目的 探讨临床药师在伏立康唑用药过程中的药学监护作用。方法 临床药师参与1例伏立康唑血药谷浓度在安全范围内的中年男性患者肝酶升高及视觉异常药品不良反应的治疗过程,充分利用其专业优势,查阅相关文献,分析导致肝酶升高及视觉异常的原因,给予处理措施建议,分析临床药师实施个体化药学监护的切入点。结果 通过因果关系评价量表(RUCAM)评分分析,该患者出现肝酶升高及视觉异常为伏立康唑所致,医师调整用药剂量,患者病情得到有效控制。结论 临床药师参与临床治疗,需密切关注用药安全,注意药物间的相互作用,有条件的医疗机构需进行血药浓度监测。

关键词:伏立康唑;血药浓度监测;药品不良反应;因果关系评价量表;药学监护

中图分类号:R969.3;R978.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)14-0122-03

Pharmaceutical Care of a Patient with Elevated Liver Enzymes and Visual Abnormalities Induced by Voriconazole Under Blood Concentration Monitoring

ZHANG Qing^{1,2}, ZHANG Song^{1,2}, WANG Yulai^{1,2}, LU Zhen^{1,2}, LIU Ying^{1,2}, MAO Rong^{1,2}, HU Yangmin³

(1. Department of Pharmacy, Huangshi Central Hospital · Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Edong Healthcare Group, Huangshi, Hubei, China 435000; 2. Hubei Key Laboratory of Kidney Disease Pathogenesis and Intervention, Huangshi, Hubei, China 435000; 3. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang, China 310000)

Abstract: **Objective** To investigate the role of clinical pharmacists' participation in the pharmaceutical care of a patient treated with voriconazole. **Methods** Clinical pharmacists participated in the treatment of a middle-aged male patient with adverse drug reactions such as elevated liver enzymes and visual abnormalities, whose blood trough concentration of voriconazole was within the safe range. They made full use of their professional advantages and consulted relevant literature to analyze the causes of elevated liver enzymes and visual abnormalities and to make suggestions for treatment measures, and analyze entry points for clinical pharmacists to implement individualized pharmaceutical care. **Results** According to the analysis of Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM), the patient's elevated liver enzymes and visual abnormalities were induced by voriconazole. The doctor adjusted the dose, and the patient's condition was effectively controlled. **Conclusion** When participating in the clinical treatment process, clinical pharmacists should pay close attention to drug safety and drug interactions, and the medical institutions where conditions permit should carry out blood drug concentration monitoring.

Key words: voriconazole; therapeutic drug monitoring; adverse drug reactions; RUCAM; pharmaceutical care

*基金项目:湖北省卫生健康委员会联合基金项目[WJ2019H181]。

第一作者:张青,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为抗感染临床药学,(电子信箱)490491423@qq.com。

△通信作者:胡阳敏,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为抗感染临床药学,(电子信箱)huhuy1028@sina.com。

- 北京中医药大学,2012.
- [23] 彭莉,张林,李品,等. 潜在毒性中药探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(2):227-234.
- [24] 冯伟,张卫华. 国医大师郭诚杰教授临床应用细辛的经验[J]. 浙江中医药大学学报,2016,40(3):194-195.
- [25] 牛卉,郑柳,刘忠,等. 细辛肾毒性与细辛剂型剂量的动物实验研究[J]. 现代生物医学进展,2016,16(26):5006-5011.
- [26] 黄蛟,易进海,刘云华,等. 细辛煎煮过程中甲基丁香酚、黄樟醚和细辛脂素的变化研究[J]. 中成药,2012,34(10):1971-1974.
- [27] 李扬. 基于“毒—效—证”相关性的细辛用药规律探析[J]. 中医药临床杂志,2018,30(9):1627-1629.
- [28] 黄鑫. 经方中有毒中药在清代名家医案中的剂量研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2013.
- [29] 杜虹韦,张爱华,赵欣蕾. 苦杏仁毒性及其解毒方法研究进展[J]. 黑龙江中医药,2013,42(4):58-59.
- [30] 秦玲玲,刘易,龚莹,等. 中药内源性氰苷类毒性成分的安全限量方法研究[J]. 国际药学研究杂志,2017,44(6):651-655.
- [31] 饶毅,张五萍,金浩鑫,等. 麻杏石甘汤煎煮过程中苦杏仁剂量变化对其他成分溶出影响的研究[J]. 时珍国医国药,2013,24(5):1265-1267.
- [32] 张卫,张瑞贤. 中药剂量使用规律分析[J]. 辽宁中医杂志,2011,38(1):133-136.
- [33] 席卿孜,王丽,叶品良,等. 方剂剂型与剂量、配伍、功效及主治的关系[J]. 河南中医,2018,38(9):1435-1438.
- [34] 何莉莎,宋攀,全小林,等. 方药量效关系临床研究概况[J]. 中医杂志,2019,60(1):80-84.
- [35] 倪胜楼. 基于半结构式访谈和多阶段随机问卷调查的中医临床方药量效关系研究[D]. 北京:北京中医药大学,2014.

(收稿日期:2020-04-20;修回日期:2020-11-29)

曲霉菌属真菌多于机体抵抗力降低时诱发疾病,目前已发现的曲霉菌超过200种,致病菌多是烟曲霉菌。肺曲霉病多继发于肺结核、支气管扩张症、肺气肿、免疫力低下或恶性肿瘤化学治疗(简称化疗)患者^[1]。伏立康唑为三唑类抗真菌药,主要用于治疗侵袭性曲霉病、对氟康唑耐药的严重侵袭性念珠菌感染(包括克鲁斯念珠菌),以及由足放线菌属和镰刀菌属引起的严重真菌感染^[2]。国内文献分析表明,其药品不良反应发生率约为30%,主要包括神经系统损害、肝胆系统损害、视觉损害、皮肤反应、变态反应、肾功能损害、幻觉、呕吐等,其中肝损害约占20%、视觉异常约占10%^[3]。笔者参与了浙江大学医学院附属第二医院呼吸内科病房中1例中年免疫力低下肺曲霉病患者使用伏立康唑致急性药物性肝损伤及视觉异常的治疗过程,适时提出干预意见,并参与给药方案的制订等药学监护措施,从而使药物性肝损伤及视觉异常得到相应治疗,避免了进一步损害。现报道如下。

1 临床资料

患者,男,45岁,体质量65 kg,体质量指数21.72 kg/m²,2019年2月无明显诱因出现咳嗽、咳痰症状,以白色痰为主,量少,于当地医院就诊,先后予比阿培南、亚胺培南西司他丁抗感染治疗,治疗期间行支气管镜检查并行肺泡灌洗液培养,培养见烟曲霉菌,未予抗真菌治疗,出院后症状未见明显缓解。于2019年5月10日入浙江大学医学院附属第二医院呼吸科,入院诊断为肺炎待查、全髋关节置换术后、系统性红斑狼疮、骨质疏松、免疫性血小板减少性紫癜。患者既往2001年诊断为“肺结核”,当地医院予规范化抗结核治疗,结果好转;2002年因“淋巴结结核”,当地医院行“左侧淋巴结切除术”;2009年因“系统性红斑狼疮”在浙江大学医学院附属第二医院住院治疗,后风湿科门诊随诊;2013年因“免疫性血小板减少性紫癜、系统性红斑狼疮”在浙江大学医学院附属第二医院住院治疗;2018年因“股骨头缺血性坏死”在浙江大学医学院附属第二医院行“全髋关节置换术”,现痊愈。既往用药:甲泼尼龙片4 mg、碳酸钙D₃片0.6 g、阿法骨化醇软胶囊0.5 μg、埃索美拉唑肠溶片20 mg,均为1天1次、口服。

2 治疗过程

患者既往诊断为肺结核、系统性红斑狼疮及长期激素用药史,有曲霉菌感染高危因素;外院灌洗液培养见烟曲霉菌及胸部CT检查示左肺上叶斑片影及空洞形成,左肺下叶胸膜下楔形结节,临床诊断为肺曲霉病。入院后予伏立康唑针200 mg(首日加倍)、每12 h 1次静脉滴注抗慢性肺曲霉病治疗,其他辅以激素、护肝、护胃、补钙等对症支持治疗。5月14日,患者曲霉血清免疫球蛋白(IgG)大于500 g/L,当天给予伏立康唑前30 min

抽取静脉血,行伏立康唑血药谷浓度监测,查房时患者诉咳嗽较前明显好转,但自感乏力、视物模糊,肝功能指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)243 U/L、天冬氨酸氨基转移酶(AST)292 U/L,较前明显升高,加用护肝药还原型谷胱甘肽针1.8 g、1天1次、静脉滴注及多烯磷脂酰胆碱胶囊456 mg、1天3次、口服,以改善肝功能。5月15日,患者咳嗽咳痰情况明显好转,考虑抗肺曲霉病治疗有效,予带伏立康唑片(200 mg、1天2次、口服)出院,继续抗肺曲霉病治疗,出院后每周监测肝功能。

3 药学监护

3.1 药代动力学特征

伏立康唑为2016年美国感染病学会及2017年欧洲曲霉病治疗一线推荐用药。其药代动力学参数具有以下特殊性。1)其为CYP3A4的强抑制剂,也是CYP2C19和CYP2C9同工酶的中度抑制剂。因此,会影响经CYP诱导代谢药物的血浆暴露量,产生药物相互作用。如合用可抑制CYP2C19和CYP3A4介导的奥美拉唑的代谢,会显著升高奥美拉唑的血药浓度,因此已接受奥美拉唑(≥40 mg)治疗的患者合用时奥美拉唑剂量应减半。2)伏立康唑经CYP2C19和CYP3A4广泛代谢,且在较小程度上经CYP2C9代谢。因此,CYP450酶诱导剂或抑制剂也会影响伏立康唑的血药浓度,如利福平、卡马西平等。3)由于CYP2C9和CYP2C19表现出遗传多态性,观察到某些患者群体药代动力学的广泛变化,因此需进行伏立康唑血药谷浓度监测^[4-6],以监测其疗效和药品不良反应。关于血药浓度监测的时机,我国《伏立康唑个体化用药指南》^[7-8]推荐,在伏立康唑首日剂量加倍后,首次监测的时机不早于第5剂给药前,同时也指出,调整伏立康唑剂量,患者发生伏立康唑药品不良事件或疗效欠佳,加用或停用影响伏立康唑药代动力学的药物时,建议在第4~7天重复监测血药浓度。

3.2 药学监护分析

伏立康唑主要引起视觉障碍、发热、皮疹、呕吐、腹泻、头痛、肝酶异常等药品不良反应,因此服用该药的患者需在用药的第1个月内每周监测肝功能,如无异常,改为每月监测。该患者在用药第5天主诉乏力、视物模糊,同时实验室指标示肝酶升高,临床药师积极参与该患者肝酶指标及视觉异常的原因分析,并作如下讨论。

药物性肝损伤:患者入院时肝酶指标为ALT 68 U/L,AST 54 U/L,基本正常,入院第5天,患者肝酶指标急剧上升为ALT 243 U/L和AST 292 U/L,请消化内科医师会诊,排除疾病因素,考虑为药物因素。患者当时正在使用的药物有伏立康唑针、异甘草酸镁针、甲泼尼龙片、泮托拉唑针、碳酸钙D₃片,其中后3种为患者既往一直使用的药物,入院肝酶指标基本正常,不考虑归为药物性

肝损伤;异甘草酸镁为护肝药^[9],而伏立康唑有肝酶升高的药品不良反应报告,通过因果关系评价量表(RUCAM)评分及分析,伏立康唑很可能为药物性肝损伤药物^[10]。JIN等^[11]通过Meta分析,研究了伏立康唑血药谷浓度与有效性和安全性间的关系,涉及21项研究1158例患者,发现当谷浓度 $\geq 3.0\mu\text{g/mL}$ 时肝毒性风险显著增加,尤其是亚洲人群。故考虑是否与伏立康唑血药谷浓度有关,当天在给药前予伏立康唑血药谷浓度监测。患者主诉咳嗽、咳痰较前明显好转,考虑抗曲霉菌治疗有效,未予停药,加用还原型谷胱甘肽及多烯磷脂酰胆碱联合护肝^[12],待伏立康唑谷浓度结果出来后再作用药调整。出院当天,回报患者伏立康唑谷浓度为 $2.69\mu\text{g/mL}$,在正常范围内,不做用药调整,考虑患者治疗有效,予以带药出院,1周后患者呼吸科门诊就诊,肝酶指标较前明显下降,ALT 121 U/L,AST 67 U/L,咳嗽、咳痰较前明显好转,嘱患者继续每周复测肝功能指标。

致视觉异常:视觉障碍作为伏立康唑的药品不良反应之一越来越受到临床关注。其所导致的视觉障碍表现为视物受干扰、非自主性眼球颤动、视力衰退、视觉变形、视力模糊、出现光点、色觉改变等。该患者出现视力模糊,与既往文献报道相符。一项关于伏立康唑对健康志愿者视力影响的单中心随机对照试验(RCT)^[13]结果表明,尚无功能性或形态学证据表明服用伏立康唑用药28 d以上会对视网膜产生退行性病变;伏立康唑对视觉感知、视网膜电图、色觉和静态视野阈值的影响在治疗期间不会进展,且可逆;作者探讨可能的机制是产生去抑制机制,可逆地使视网膜处于更适应光的状态,并相对地提高对比度、灵敏度。另有文献报道,停用伏立康唑后,患者的视觉异常会在1~14 d内消失,无任何后遗症;静脉给药改口服给药,视觉异常及神经异常的药品不良反应会消失;同时建议对于危重症患者继续口服伏立康唑^[14]。患者在服用伏立康唑后的第5天主诉视物模糊,出院后改为口服给药,剂量不变。在出院后1周,患者于门诊就诊时述出院后第3天视物模糊消失,与文献^[14]的报道基本一致。

3.3 药学监护要点

伏立康唑治疗侵袭性真菌感染,在临床被证实安全、可靠。美国、欧洲指南均首选伏立康唑治疗肺曲霉病。为评估用药疗效及监测药品不良反应,需进行血药谷浓度监测,监测时机为首日加倍后,不早于第3天。伏立康唑可能致患者出现肝损伤,因此需密切关注其肝功能,并决定可否继续使用。特别应注意,当谷浓度 $\geq 3.0\mu\text{g/mL}$ 时的肝毒性风险显著增加,尤其是亚洲人群。

伏立康唑所致视觉障碍在可耐受范围内,目前尚无证据表明其对视觉安全性会产生长期影响。但用药期间出现的视觉障碍会给患者的生活带来诸多不便及潜在危险,因此用药过程中一旦出现视觉障碍要及时评估,

并考虑是否减量或停药,有条件的医疗机构需进行伏立康唑血药浓度监测,以保证用药的安全性,以免造成严重后果。有研究表明,伏立康唑所致视觉异常,一般在用药后第3~7天后出现,静脉改口服后可逐步缓解,对于危重症患者可考虑不予停药,继续口服给药治疗^[15]。

参考文献

- [1] BARAC A, KOSMIDIS C, ALASTRUEY - IZQUIERDO A, et al. Chronic pulmonary aspergillosis update: A year in review [J]. Med Mycol 2019, 57(Supplement 2): S104 - S109.
- [2] 罗光明,熊福,戴晓天.伏立康唑治疗肺部侵袭性真菌感染84例疗效及安全性评价[J].中国药业,2015,24(9):35-37.
- [3] 蔡然,张杰根,刘晓蒙,等.42例伏立康唑治疗肺真菌感染患者的不良反应[J].临床药物治疗杂志,2013,11(2):48-51.
- [4] 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): e1 - e60.
- [5] ULLMANN AJ, AGUADO JM, ARIKAN - AKDAGLI S, et al. Diagnosis and management of, Aspergillus, diseases: executive summary of the 2017 ESCMID - ECMM - ERS guideline [J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(Suppl 1): e1 - e38.
- [6] ALASTRUEY - IZQUIERDO A, CADRANEL J, FLICK H, et al. Treatment of Chronic Pulmonary Aspergillosis: Current Standards and Future Perspectives [J]. Respiration, 2018, 96(2): 1 - 12.
- [7] CHEN K, ZHANG X, KE X, et al. Individualized Medication of Voriconazole: A Practice Guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society [J]. Ther Drug Monit, 2018, 40(6): 663 - 674.
- [8] 陈恩,张相林,克晓燕,等.《伏立康唑个体化用药指南》解读[J].临床药物治疗杂志,2019,17(3):47-52.
- [9] 甘草酸制剂肝病临床应用专家委员会.甘草酸制剂肝病临床应用专家共识[J].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(1):1-9.
- [10] 于乐成,茅益民,陈成伟,等.药物性肝损伤诊治指南[J].肝脏,2015,23(10):1752-1769.
- [11] JIN H, WANG T, FAICIONE BA, et al. Trough concentration of voriconazole and its relationship with efficacy and safety: a systematic review and meta-analysis [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(7): 1772 - 1785.
- [12] 张遥,王婧,高珊珊.多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽治疗非酒精性脂肪性肝炎随机对照试验[J].中国药业,2015,24(7):46-47.
- [13] ZRENNER E, TOMASZEWSKI K, HAMLIN J, et al. Effects of Multiple Doses of Voriconazole on the Vision of Healthy Volunteers: A Double - Blind, Placebo - Controlled Study [J]. Ophthalmic Res, 2014, 52(1): 43 - 52.
- [14] BAYHAN GI, GARIPARDIC M, KARAMAN K, et al. Voriconazole - associated visual disturbances and hallucinations [J]. Cutan Ocul Toxicol, 2016, 35(1): 1 - 3.
- [15] 单文雅,饶跃峰.伏立康唑注射液引起肺部感染患者幻视症1例[J].中国医院药学杂志,2017,37(8):781-782.

(收稿日期:2020-08-23)