

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)02-0125-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.02.028



1例重度肝硬化伴肺曲霉病患者伏立康唑用药方案调整实践*

康晓凤^{1,2}, 黄炎^{2△}, 吕立勋¹, 李殊², 张金凤²

(1. 华北理工大学药学院, 河北唐山 063210; 2. 华北理工大学附属医院, 河北唐山 063000)

摘要:目的 为重度肝硬化患者的个体化用药提供依据。方法 回顾医院收治的1例重度肝硬化(Child-Pugh分级为C级)伴肺曲霉病感染患者的用药经过。患者入院第6天因咳嗽加重,经胸部X线摄片确诊双侧胸部肺炎,予莫西沙星、头孢哌酮舒巴坦抗感染,效果不佳,并反复发热,9d后因咳痰取痰标本培养;入院第21天经验性给予伏立康唑,2d后痰培养发现烟曲霉,使用伏立康唑期间发热等症状好转,但肝功能(转氨酶、总胆红素)严重异常。请临床药师会诊,考虑为伏立康唑导致的肝损害,曾建议行疾病相关CYP2C19基因多态性检测,家属未同意;查阅国外指南及药品说明书,建议监测血药浓度(最高达25.89 μg/mL)及调整伏立康唑剂量[负荷剂量(400 mg, 12 h 1次)不变,维持剂量减半(100 mg)且隔日给药1次]。结果 临床医师采纳临床药师建议,患者伏立康唑血药浓度及肝功能逐渐恢复正常,病情好转出院。结论 严重肝功能不全患者应权衡利弊使用伏立康唑,确需使用时可予减量治疗方案,并建议监测血药浓度,并据此调整治疗方案。最好还能做CYP2C19基因多态性检测。

关键词:伏立康唑;治疗药物监测;重度肝硬化;肺曲霉病;个体化用药

Adjustment of Treatment Regimen of Voriconazole in Severe Cirrhosis Complicated with Pulmonary Aspergillosis: A Case Report

KANG Xiaofeng^{1,2}, HUANG Yan², LYU Lixun¹, LI Shu², ZHANG Jinfeng²

(1. College of Pharmacy, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei, China 063210; 2. Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei, China 063000)

Abstract: Objective To provide a basis for individualized medication for patients with severe cirrhosis. **Methods** The medication process of a patient with severe cirrhosis (Child-Pugh grade C) complicated with pulmonary aspergillosis admitted to the hospital was retrospectively analyzed. On the 6th day of admission, the patient's cough worsened and he was diagnosed with bilateral chest pneumonia through chest X-ray; moxifloxacin and cefoperazone sulbactam were given for anti-infection, but the effect was not satisfactory and he experienced recurrent fever; the patient's sputa were collected and cultured due to expectoration after 9 d. On the 21st day of admission, the patient was given voriconazole empirically; *Aspergillus fumigatus* was detected through sputum culture after 2 d; the patient's symptoms such as fever improved during the use of voriconazole, while the liver function (transaminase, total bilirubin) was severely abnormal. After pharmaceutical consultation, the clinical pharmacists considered that the above adverse reactions were the liver damage induced by voriconazole, and once suggested performing disease-related CYP2C19 gene polymorphism testing, but the family did not agree. Based on foreign guidelines and drug instruction, clinical pharmacists suggested monitoring the blood concentration (up to 25.89 μg/mL) and adjusting the dose of voriconazole [with unchanged loading dose (400 mg, once every 12 h); half of the maintenance dose (100 mg), once every other day]. **Results** The clinical physicians adopted clinical pharmacists' suggestions, and then the patient's voriconazole blood concentration and liver function gradually returned to normal, and he discharged after condition improvement. **Conclusion** For the patients with severe liver dysfunction, voriconazole should be considered comprehensively before use. If necessary, clinical physicians can provide a decreased-dosage treatment regimen, monitor the blood concentration, and adjust the treatment regimen accordingly; it is best to also perform the CYP2C19 gene polymorphism testing.

Key words: voriconazole; therapeutic drug monitoring; severe cirrhosis; pulmonary aspergillosis; individualized medication

肝硬化为慢性肝病的终末期疾病,该类患者由于机体免疫功能降低,易发生各种感染,其中真菌感染可能被低估,并可因免疫缺陷导致高病死率^[1]。近年来,肝硬化患者非白色念珠菌和曲霉菌感染增加,其中重症监护病房患者和急慢性肝衰竭患者侵袭性真菌感染率较高。伏立

康唑属第2代三唑类广谱抗真菌药,临床除可广泛用于侵袭性曲霉菌和念珠菌感染的治疗外,还可用于免疫抑制患者(如血液恶性肿瘤患者和器官移植患者)真菌感染的预防。有研究显示,中国人群伏立康唑的有效治疗质量浓度为0.5~5.0 μg/mL^[2]。该药主要在肝脏代谢,肝损伤严

*基金项目:河北省卫生健康委员会医学科学研究课题[20191118]。

第一作者:康晓凤,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为药事管理和临床药物治疗学,(电子信箱)ning-fenger@163.com。

△通信作者:黄炎,女,硕士,副主任药师,研究方向为药事管理和临床药物治疗学,(电子信箱)cheng880814@163.com。

重、Child - Pugh C级的患者按常规剂量给药易造成体内药物蓄积,导致伏立康唑浓度高于推荐血药浓度上限,不良反应发生风险增大。然而,目前伏立康唑药品说明书及各国指南中尚无此类患者应用伏立康唑安全性及有效性的相关报道。鉴于此,本研究中分析了1例Child - Pugh分级C级肝硬化级患者侵袭性曲霉菌感染后使用伏立康唑的典型病例,以期为肝功能严重异常患者安全、合理使用伏立康唑提供参考。现报道如下。

1 病例资料

患者,男,51岁,身高174 cm,体质量55 kg,因“确诊肝硬化5余年,腹痛、腹胀、咳嗽、乏力1周”于2023年9月28日收住我院消化科。患者5年前因呕血、黑便去外院就诊,根据B超、胃镜等检查诊断为上消化道出血、肝硬化(失代偿期)、食管静脉曲张合并出血,入院后行内镜下食管曲张静脉硬化术、胃曲张静脉组织胶注射术,病情控制较好,好转后出院。本次因主诉症状持续1周,为进一步诊断来我院就诊。患者有肺动脉高压病史1年,未规律治疗;2型糖尿病史7余年,现规律皮下注射甘精胰岛素(22 U/d),血糖控制良好。患者否认食物、药物过敏史,家族史无异常。

体格检查:入院时患者生命体征平稳(体温36.8℃,心率78次/min,呼吸频率18次/min,血压135/85 mmHg;1 mmHg = 0.133 kPa);皮肤、巩膜无黄染,有肝掌、无蜘蛛痣;双肺呼吸音粗,未闻及干湿性罗音;心律齐,心音P2 > A2;各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音;腹部膨隆、腹软,全腹无压痛、反跳痛、肌紧张;肝肋下可触及,脾触诊不满意;肺肝浊音界位于右侧锁骨中线第V肋间,移动性浊音阳性;双下肢凹陷性水肿。

辅助检查:门静脉系统彩色多普勒超声提示,门静脉主干血栓形成;腹部CT提示,肝硬化,腹腔积液,食管静脉曲张,脾大;心脏彩超提示,肺动脉高压(轻度);胸部X线摄片提示,心脏、肺、纵隔无显著改变。

实验室检查:血常规,红细胞计数 $4.41 \times 10^{12}/L$,白细胞计数 $7.3 \times 10^9/L$,嗜中性粒细胞计数 $4.44 \times 10^9/L$,血小板计数 $143 \times 10^9/L$;肝肾功能,丙氨酸氨基转移酶(ALT)56 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)62 U/L,总胆红素(TBiL)40 $\mu\text{mol}/L$,白蛋白25g/L,肌酐80 $\mu\text{mol}/L$;乙型肝炎两对半示,乙型肝炎表面抗原、核心抗体及e抗体阳性;凝血功能,活化部分凝血活酶时间29.3 s。

入院诊断:1)肝硬化失代偿期、Child - Pugh 分级C级、腹腔积液、食管胃底静脉曲张、脾大合并脾功能亢进;2)低蛋白血症;3)2型糖尿病;4)门静脉血栓形成;5)肺动脉高压。

2 治疗经过

9月29日(入院第2天),给予呋塞米注射液利尿、

奥美拉唑注射液抑胃酸,及护肝、改善凝血状态等治疗。4 d后因咳嗽加重行胸部X线摄片检查,根据结果补充诊断双侧肺炎,先后给予莫西沙星、头孢哌酮舒巴坦抗感染,效果不佳,并出现反复发热。9 d后患者自诉咳痰,积极留取痰标本进行病原学检查。

10月18日(入院第21天),复查胸部CT未见好转,血清曲霉菌抗原 $> 4.36 \mu\text{g}/\text{mL} \uparrow$,G试验检测值 $> 334.96 \text{ pg}/\text{mL} \uparrow$,考虑真菌感染可能性大,经验性给予注射用伏立康唑负荷剂量400 mg, q12 h(给药第1天)、维持剂量100 mg q12 h静脉滴注。2 d后痰培养检查结果示烟曲霉(++),补充诊断肺曲霉病。9 d后,伏立康唑由注射液改为片剂,用量不变,患者发热等症状逐渐改善。应用伏立康唑2周后患者生命体征平稳,但皮肤、巩膜出现黄染,肝功能检查结果示ALT 2 279 U/L, AST 1 341 U/L, TBiL 285 $\mu\text{mol}/L$ 。

11月4日(入院第37天),请临床药师会诊,考虑伏立康唑导致肝损害可能性大,建议停用伏立康唑,并立即对该药进行血药浓度监测,结果伏立康唑血药浓度为25.89 $\mu\text{g}/\text{mL}$,继续监测血药浓度,并予口服水飞蓟宾胶囊及静脉滴注还原性谷胱甘肽进行护肝降黄治疗;建议患者进行基因检测,家属未同意;建议将奥美拉唑注射液调整为泮托拉唑注射液。调整治疗后多次复查,伏立康唑血药浓度逐渐恢复正常,临床药师参照伏立康唑药品说明书中轻中度肝硬化(Child - Pugh 分级为A级或B级)患者用量,并查阅英国医学真菌学会“抗真菌药治疗药物监测指南”,建议第53天开始调整伏立康唑剂型及用法用量,继续监测血药浓度,伏立康唑血药浓度稳定在安全浓度范围内,患者肝功能指标逐渐恢复正常,生命体征平稳,于入院第62天出院。患者治疗期间临床药师干预情况见表1(qod为隔日1次,po为口服)。

3 讨论

3.1 Child - Pugh C 级患者伏立康唑用量

该例患者存在用药剂量不适宜,伏立康唑药品说明书中建议对于Child - Pugh A级或B级患者负荷剂量不变,维持剂量减半。然而该患者为Child - Pugh C级仍维持剂量减半,与前述建议不一致。对于肝功能受损的患者,其细胞色素P450酶活力降低,则伏立康唑代谢减少,导致血药浓度升高。有研究显示,Child - Pugh C级患者应用伏立康唑维持剂量200 mg、12 h 1次(q12 h),此给药方案下伏立康唑血药浓度高于推荐浓度上限的患者比例为50%,且药物蓄积严重^[3]。维持剂量100 mg、q12 h的患者伏立康唑血药浓度在推荐浓度范围内的比例为62.20%,安全性更高。也有研究结果显示,伏立康唑标准给药方案在肝硬化患者中的血药浓度明显过

表1 患者治疗期间临床药师干预情况

Tab. 1 Intervention of clinical pharmacists during the patient's treatment

住院期间	伏立康唑 用法用量	血药浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	临床药师用药监护
第37天(11月3日)	停药并进行血药浓度监测	25.89	分析肝功能指标异常升高、黄疸的出现是因为伏立康唑导致了肝损害,患者为Child-Pugh C级,随时可能发生肝衰竭导致死亡,建议立即停药,进行保肝治疗,监测伏立康唑血药浓度
第40天(11月6日)		17.98	伏立康唑血药浓度下降,但仍高出浓度上限,建议注意皮疹、视觉损害、神经毒性等不良反应的发生
第46天(11月12日)		10.24	伏立康唑血药浓度持续下降,患者肝功能、黄疸逐渐好转,建议继续保肝、降黄治疗
第49天(11月15日)		5.58	伏立康唑血药浓度接近安全范围,建议继续监测血药浓度
第53-61天(11月19-27日)	200 mg, qod, po	4.07	血药浓度降至安全范围内,临床药师查阅说明书及相关文献建议继续用伏立康唑抗真菌治疗,并监测血药浓度,此后血药浓度基本稳定在4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 左右
第62天(11月28日)	200 mg, qod, po	4.05	血药浓度稳定,嘱出院后继续用伏立康唑(用法用量不变),1周后复查胸部CT及肝功能

高,有63.4%的患者高于推荐浓度上限,且减半维持剂量在肝硬化患者中仍具有较高的血药浓度^[4]。SPERNOVASILIS等^[5]系统综述肝硬化患者中抗真菌药物的应用,推荐Child-Pugh C级患者维持剂量应为肝功能正常患者的1/3。WANG等^[6]因伏立康唑不良反应发生率较高,不建议Child-Pugh C级患者维持剂量给予100 mg、bid(每日2次, A组)或100 mg、qd(每日1次, B组)口服或静脉给药。提示对于Child-Pugh C级合并侵袭性真菌感染的患者,应用伏立康唑维持剂量减半后不良反应发生率高,需进一步降低剂量。该患者在给予标准化维持剂量之后,伏立康唑血药浓度一度高达25.89 $\mu\text{g}/\text{mL}$,与任秋霞等^[7]的研究结果基本一致。结合上述研究结果及药品说明书,临床药师建议伏立康唑调整为200 mg qod并继续监测伏立康唑血药浓度及按需调整剂量,以达到最佳疗效。

WANG等^[8]的研究结果显示,经伏立康唑负荷给药方案(静脉注射/口服200 mg、q12 h)治疗后,第1天伏立康唑血浆浓度在治疗范围内的重度肝硬化患者比例为65.0%~75.7%。有研究显示,重度肝硬化患者肝细胞损伤严重,细胞色素P450酶活性下降,伏立康唑主要经该酶代谢,伏立康唑的半衰期及清除率较正常人显著降低^[1]。该患者血药浓度异常高可能与应用正常人的负荷剂量有关。但根据药品说明书及相关诊疗指南,均无重度肝硬化患者按体质量矫正剂量的依据,可进一步深入探讨,为重度肝硬化患者的负荷剂量调整提供依据。

伏立康唑的血浆蛋白结合率约为58%,对于低蛋

白血症患者,多因素分析结果显示,伏立康唑的蛋白结合率与白蛋白浓度呈正相关($P < 0.001$)。白蛋白减少使伏立康唑与白蛋白的结合率降低,血清中游离型伏立康唑明显增加,消除加快,从而使伏立康唑的药物代谢动力学(PK)和药物效应动力学(PD)发生改变,对血药浓度的影响可能不大,但可导致不良事件风险增加^[9]。王蓓蓓等^[10]研究发现,白蛋白水平降低的患者,其伏立康唑血药浓度较高。

本例患者出现低蛋白血症,补充人血白蛋白治疗效果欠佳(总蛋白 $< 55 \text{ g/L}$,白蛋白 $\leq 30 \text{ g/L}$),这可能也是导致该患者血药浓度过高的原因之一。结合该患者及相关参考文献分析,低蛋白血症患者应用伏立康唑时,不仅血药浓度可能较高,游离血药浓度也可能很高,建议对其同时进行游离血药浓度监测,更有利于降低不良反应发生率。

3.2 药物相互作用

伏立康唑通过CYP2C19、CYP2C9和CYP3A4代谢,其中CYP2C19为主要代谢酶,因此通过上述酶的诱导剂或抑制剂,可能影响伏立康唑血药浓度。常用药物种类中与伏立康唑存在相互作用的为质子泵抑制剂(PPI)。研究显示,PPI合用时,伏立康唑血药浓度可能升高^[11]。奥美拉唑为CYP2C19抑制剂,有研究显示,奥美拉唑与伏立康唑合用时可使伏立康唑的峰浓度(C_{max})和药-时曲线下面积(AUC)分别升高15%和41%,而合用组的伏立康唑浓度也高于单用组。泮托拉唑与细胞色素P450酶的亲和力较低,该药物在肝细胞内主要通过细胞色素P450酶系第I系统进行代谢,但同时也可通过第II系统代谢,与通过细胞色素P450酶代谢的其他药物合用时,其代谢途径可转移至第II系统,因而与细胞色素450酶代谢的其他药物相互作用较奥美拉唑少^[12]。有报道显示,1例22岁男性患者,在伏立康唑用量不变情况下,加用奥美拉唑(40 mg、qd、po)可使伏立康唑血药浓度升高1倍^[13]。因此,临床药师将奥美拉唑改为对伏立康唑抑制作用较小的泮托拉唑,可将PPI对伏立康唑血药浓度的影响降至最低。

3.3 基因多态性

伏立康唑血药浓度存在较大的个体差异,其主要原因之一是基因代谢差异,其中49%的伏立康唑用药差异可由CYP2C19基因多态性解释^[14]。CYP2C19基因型主要包括超快代谢型(UM, CYP2C19*1/*17)、强代谢型(EM, CYP2C19*1/*1)、中间代谢型(IM, CYP2C19*1/*2和CYP2C19*1/*3)、慢代谢型(PM, CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3和CYP2C19*3/*3)。在白种人和黑种人中,CYP2C19 PM发生率为2.2%,而在亚洲人中高达15.8%,对健康日本人研究显示,PM者的

伏立康唑血药浓度比EM者高4倍以上,同一种族不同代谢类型伏立康唑血药浓度差异很大^[15-20]。

肖桂荣等^[21]的研究中发现,1例CYP2C19基因多态型检测结果显示为PM的患者,伏立康唑给药剂量为200 mg、q12 h,血药浓度为14.51 μg/mL。临床药师综合上述研究及该患者(肝损伤、Child-Pugh分级C级)使用伏立康唑的情况,建议本例患者做基因型检测,但家属拒绝,故该患者血药浓度异常升高不能排除与患者CYP2C19基因型的代谢类型有关。

3.4 血药浓度监测必要性

伏立康唑血药浓度与临床疗效和不良反应显著相关,其血药浓度的监测对于指导临床安全用药意义重大。但各国指南中的监测的指征不尽相同,多认为对于接受伏立康唑治疗的大部分患者,如存在吸收或代谢障碍、发生可疑不良反应、严重侵袭性真菌感染、胃肠功能受损或变化、肝功能不全、静脉序贯口服给药、并用存在相互作用的药物、疗效不佳、儿科及移植患者,均应监测血药浓度^[22]。郭建芳等^[4]建议,对于伏立康唑维持剂量减半仍有较高浓度的肝硬化患者,应密切监测,以保证用药安全性。本例患者也是通过监测及时发布血药浓度异常并及时给予用药调整,最终使其顺利恢复正常。

3.5 建议

伏立康唑为治疗和预防侵袭性真菌感染的一线药物,且具有可供参考的治疗药物浓度范围和中毒水平。其血药浓度与治疗有效性、安全性显著相关,可被多种因素影响,主要包括CYP2C19基因多态性、药物相互作用、病理生理状态及非线性药代动力学特性等,个体差异大。临床药师建议,对于Child-Pugh C级患者,临床确需应用伏立康唑进行治疗时,负荷剂量不变(400 mg、qd),可考虑维持剂量减半且隔日给药(200 mg、qod),并尽早进行血药浓度监测及基因检测,根据监测情况及时对伏立康唑剂量进行调整,制订个体化给药方案,保障用药的有效性和安全性。

参考文献

- [1] 冯飞飞,朱莺莺. 伏立康唑治疗重度肝硬化患者侵袭性真菌感染的研究进展[J]. 中国医药科学,2023,13(20):37-40.
- [2] CHEN K,ZHANG XL,KE XY, 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.
- [3] 赵庆国,任秋霞,杜春辉,等. Child-Pugh C级患者伏立康唑血药浓度监测结果分析[J]. 中国药物应用与监测,2019,16(1):11-13.
- [4] 郭建芳,董育珠,杜倩,等. 伏立康唑在肝硬化患者中的治疗药物监测及用药安全性评价[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(14):1539-1543.
- [5] SPERNOVASILIS N, KOFTERIDIS DP. Pre-Existing Liver Disease and Toxicity of Antifungals[J]. J. Fungi (Basel), 2018, 4(4):133.
- [6] WANG T, YAN M, TANG D, et al. A retrospective, multicenter study of voriconazole trough concentrations and safety in patients with Child-Pugh class C cirrhosis [J]. J Clin Pharm Ther, 2018,43(6):849-854.
- [7] 任秋霞,朱红,王艳红,等. 2例重度肝硬化患者伏立康唑血药浓度监测与不良反应分析[J]. 中国药物应用与监测,2018,15(6):381-383.
- [8] WANG T, YAN M, TANG D, et al. Using Child-Pugh Class to Optimize Voriconazole Dosage Regimens and Improve Safety in Patients with Liver Cirrhosis: Insights from a Population Pharmacokinetic Model-based Analysis [J]. Pharmacotherapy, 2021,41(2):172-183.
- [9] 陈思远,徐丙发,范鲁雁,等. 低蛋白血症对伏立康唑影响的研究进展[J]. 中国新药杂志,2017,26(21):2546-2550.
- [10] 王蓓蓓,许霞青,谭然,等. 73例肺曲霉病患者伏立康唑血药浓度监测及分析[J]. 中国新药与临床杂志,2022,41(4):229-233.
- [11] GUINEA J, ESCRIBANO P, MARCOS-ZAMBRANO LJ. Therapeutic drug monitoring of voriconazole helps to decrease the percentage of patients with off-target trough serum levels[J]. Med Mycol, 2016,54(4):353-360.
- [12] WOOD N, TAN K, PURKINS L, et al. Effect of omeprazole on the steady-state pharmacokinetics of voriconazole [J]. Br J Clin Pharmacol, 2003,56(Suppl 1):56-61.
- [13] BOYD NK, ZOELLNER CL, SWANCUTT MA, et al. Utilization of omeprazole to augment subtherapeutic voriconazole concentrations for treatment of Aspergillus infections [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(11):6001-6002.
- [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] 王晓晨,王思箭,刘林夕,等. 伏立康唑个体化给药研究进展[J]. 中国抗生素杂志,2020,45(1):16-25.
- [16] 张金杰,吕文文,魏传梅. 伏立康唑临床应用个体差异影响因素的文献分析[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(14):1220-1224.
- [17] HASHEMIZADEH Z, BADIIE P, MALEKHOSEINI SA, et al. Observational Study of Associations between Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring, Toxicity, and Outcome in Liver Transplant Patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(12):e01211-17.
- [18] OBENG AO, 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.
- [19] CHUWONGWATTANA S, JANTARAROUNGTONG T, CHI-