

2018 年郑州市第六人民医院伏立康唑致不良反应分析

薛晓拉¹, 高秋洁^{2*}, 陈媛媛³, 杨少杰¹, 夏玉朝¹

1. 郑州市第六人民医院 药务科, 河南 郑州 450015

2. 陕西省中医医院 重症医学科, 陕西 西安 710003

3. 郑州市第六人民医院 感染科, 河南 郑州 450015

摘要: **目的** 了解郑州市第六人民医院应用伏立康唑所致药品不良反应 (ADR) 的特点、一般规律及预后, 为临床安全合理使用伏立康唑提供参考。**方法** 对 2018 年 1~12 月使用伏立康唑的 162 例病例进行回顾性分析, 共计 54 例患者出现不良反应, 按是否合并艾滋病 (AIDS)、患者性别、年龄、给药方式、ADR 发生时间、累及的器官或系统、转归等进行统计分析。**结果** 54 例 ADR 中, AIDS 患者 42 例, 非 AIDS 患者 12 例; 男性 39 例, 女性 15 例; 41~70 岁的有 39 例。2~5 d 内发生 ADR 的有 27 例, 占 50%; 不良反应以神经系统损害最多, 其余可涉及肝胆系统、皮肤及其附件、视觉系统等。1 例肾损害患者留有后遗症, 其余经过停药或对症处理后均好转。**结论** AIDS 患者使用伏立康唑不良反应发生率显著高于非 AIDS 患者, 临床在合理用药的同时, 对 AIDS 患者尤其应加强监测。

关键词: 伏立康唑; 不良反应; 艾滋病患者

中图分类号: R969.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)03-0558-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.03.035

Analysis on adverse reactions induced by voriconazole in the Sixth People's Hospital of Zhengzhou in 2018

XUE Xiao-la¹, GAO Qiu-jie², CHEN Yuan-yuan³, YANG Shao-jie¹, XIA Yu-chao¹

1. Department of Pharmacy, the Sixth People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450015, China

2. Intensive Care Unit, Shaanxi Traditional Chinese Medicine Hospital, Xi'an 710003, China

3. Department of Infectious Diseases, the Sixth People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450015, China

Abstract: Objective To analyze the characteristics, general rules, and prognosis of adverse reactions induced by voriconazole in the Sixth People's Hospital of Zhengzhou in 2018, and to provide reference for rational use of voriconazole. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 162 patients who used voriconazole from January to December 2018, and a total of 54 patients had ADR, and the 54 cases were analyzed in terms of whether combined AIDS, sex, age, mode of administration, time of ADR, organs or systems involved, outcome, etc. **Results** In 54 cases of ADR, there were 42 cases of patients with AIDS, and 12 cases without AIDS. There were 39 cases of male patients and 15 cases of female patients. Most of ADR occurred in patients of 41—70 years old. There were 27 cases of ADR occurred within 2—5 d, accounting for 50%. Mental disorder was the major clinical manifestation, followed by liver damage, skin lesions, and visual impairment, etc. After withdrawal of voriconazole and symptomatic treatment, most of the symptoms disappeared, except one patient with renal injury had sequel. **Conclusion** The incidence of voriconazole in AIDS patients is higher than others, so the monitoring of AIDS patients should be strengthened on basis of rational use.

Key words: voriconazole; adverse drug reaction; AIDS patients

收稿日期: 2019-10-18

基金项目: “十三五” 艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治科技重大专项 (2017ZX10202101-001-010)

作者简介: 薛晓拉, 女, 研究方向为临床药学。E-mail: xuexl1127@126.com

*通信作者 高秋洁, 女, 主治医师, 研究方向为急危重症患者的中西医治疗。E-mail: 657218600@qq.com

郑州市第六人民医院作为传染病专科医院，收治艾滋病（AIDS）患者较多。这类患者由于免疫功能缺陷，常合并各种机会性感染。其中，真菌感染是住院 AIDS 患者合并感染的首位病原体，常需抗真菌治疗。伏立康唑作为新型广谱三唑类抗真菌药，具有抗菌谱广、抗菌效力强的特点，对念珠菌属、曲霉菌属、隐球菌属、镰刀霉菌属和荚膜组织胞浆菌等均有较好的作用^[1]，临床应用广泛。本文对 2018 年郑州市第六人民医院 162 例使用伏立康唑的病例进行回顾性分析，评价伏立康唑在 AIDS 患者和非 AIDS 患者中的安全性，促进其在临床安全合理的使用。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过医院信息管理系统调取郑州市第六人民医院 2018 年 1 月~12 月所有使用伏立康唑患者的病例，共计 162 例次，其中 AIDS 患者 109 例，非 AIDS 患者 53 例。男 114 例，女 48 例。逐例查看其病程记录，涉及伏立康唑药品不良反应（ADR）共计 54 例次。

1.2 方法

将出现不良反应的 54 例患者按是否合并 AIDS、年龄、性别、用药情况、发生时间、ADR 累及器官及系统、处理与转归、ADR 类型等资料导入 Excel，进行统计分析。

2 结果

2.1 发生 ADR 患者的基础疾病及合并用药情况

162 例患者中共计 54 例患者发生伏立康唑相关不良反应，发生率为 33.33%，与蔡然等^[2]观察到的 ADR 发生率相似。其中 42 例合并 AIDS 基础疾病，AIDS 患者使用伏立康唑不良反应发生率（38.53%）高于非 AIDS 患者（22.64%），见表 1。

表 1 合并 AIDS 与非合并 AIDS 不良反应发生率的比较
Table 1 Comparison on the incidence of ADR in patients with or without AIDS

基础疾病	n/例	发生 ADR 例次	发生率/%
合并 AIDS	109	42	38.53
非合并 AIDS	53	12	22.64

AIDS 患者合并用药主要以抗人免疫缺陷病毒药物、抗感染药物、抗结核药物、保肝药物、营养补充剂为主，平均合并药物 16 种。非 AIDS 患者合

并用药主要以抗感染药物、营养补充剂等为主，平均合并药物 10 种。AIDS 患者合并用药种类多于非 AIDS 患者，见表 2。

2.2 发生 ADR 患者的性别与年龄

54 例 ADR 中，男性 39 例（占男性患者的 34.21%），女性 15 例（占女性患者的 31.25%）。患者年龄 23~75 岁，以 41~70 岁患者发生率较高，占比 72.22%。见表 3。

表 2 合并 AIDS 与非合并 AIDS 合并用药的比较
Table 2 Comparison on drug combination of ADR in patients with or without AIDS

基础疾病	合并用药品种数	合并用药主要种类
合并 AIDS	16	抗 HIV 药物、抗感染药物、抗结核药物、保肝药物、营养补充剂
非合并 AIDS	10	抗感染药物、营养补充剂、保肝药物

表 3 伏立康唑不良反应患者的性别与年龄分布
Table 3 Distribution of sex and age of patients undergoing ADR induced by voriconazole

年龄/岁	男性		女性		合计	
	n/例	构成比/%	n/例	构成比/%	n/例	构成比/%
<18	0	0	0	0	0	0
18~30	6	11.11	0	0	6	11.11
31~40	7	12.96	1	1.85	8	14.81
41~50	6	11.11	7	12.96	13	24.07
51~60	12	22.22	4	7.41	16	29.63
61~70	8	14.81	2	3.70	10	18.53
71~80	0	0	1	1.85	1	1.85
合计	39	72.22	15	27.78	54	100.00

2.3 伏立康唑的用药途径

54 例伏立康唑引起的 ADR 中，由静脉滴注引起的 35 例，占 64.81%；由口服引起的 17 例，占 31.48%；两种方式给药的 2 例，占 3.71%。

2.4 伏立康唑所致 ADR 的发生时间

54 例 ADR 中，用药后立即或当天发生的有 13 例，占 24.07%，发生时间最短的为用药后 15 min；2~5 d 内发生的有 27 例，占 50%；6~10 d 内发生 10 例，占 18.52%；10~20 d 内发生 4 例，占 7.41%，见表 4。

表 4 伏立康唑所致 ADR 的发生时间

Table 4 Occurrence times of ADR induced by voriconazole

ADR 的发生时间/d	n/例	构成比/%
≤1	13	24.07
2~5	27	50.00
6~10	10	18.52
10~20	4	7.41

表 5 伏立康唑所致 ADR 累及器官系统及临床表现

Table 5 Clinical manifestations and involved system-organs of ADR induced by voriconazole

累及器官系统	主要临床表现 (例)	n/例	构成比/%
神经系统	幻觉 (8)、头晕 (1)、噩梦 (2)、神志不清 (1)、亢奋烦躁 (2)、睡眠障碍 (1)	15	24.19
视觉器官	黄视 (3)、视物模糊 (1)	4	6.45
肝胆系统	转氨酶 (11)、胆红素升高 (3)	14	22.58
肾脏系统	急性肾损伤 (1)	1	1.62
皮肤及其附件	皮疹 (5)、瘙痒 (3)、潮红 (2)	10	16.13
营养和代谢系统	低钾 (3)、低钠 (1)	4	6.45
消化系统	恶心 (2)、呕吐 (1)、腹泻 (1)	4	6.45
全身反应	乏力 (1)、发热 (1)、颜面水肿 (1)、双下肢水肿 (1)、四肢抖动 (1)	5	8.06
心血管系统	胸闷 (3)、心慌 (1)	4	6.45
肌肉骨骼	腰痛 (1)	1	1.62
合计		62	100.00

2.6 ADR 的类型及转归

根据 2011 年颁布的《药品不良反应报告和监测管理办法》，54 例伏立康唑所致 ADR 中，一般的 ADR 有 47 例；新的一般的 ADR 有 1 例；严重的 ADR 有 7 例。

7 例严重的 ADR 中，1 例为急性肾损伤，1 例为严重的肝功能损害，1 例为严重皮疹，4 例为神经系统不良反应。急性肾损伤主要表现为用药 5 d 后，患者的肌酐升至 475 $\mu\text{mol/L}$ ，停用伏立康唑并给予透析治疗，尚未好转患者出院；肝功能损害主要为用药后，患者的转氨酶及胆红素均显著升高，丙氨酸氨基转移酶升高到正常值的 5 倍，胆红素升高到正常值的 6 倍；严重皮疹为患者用药 6 d 后，颈部、腹部及双下肢出现大量片状红色皮疹，伴明显瘙痒、脱屑，停用伏立康唑并给予抗过敏治疗，皮疹缓慢消退，约 15 d 后明显好转；4 例在应用伏立康唑 2~5 d 后出现头晕、意识模糊、精神异常，停药并对症处理后逐渐好转。伏立康唑所致 1 例新的一般的 ADR 表现为口服伏立康唑 3 d 后，患者出现腰痛，且持续加重，对症处理均不能缓解，停用后逐渐好转。

2.5 伏立康唑所致 ADR 累及器官系统及临床表现

54 例 ADR 中，累及器官及系统主要有神经系统、肝胆系统、皮肤及其附件、视觉系统等，其中以神经系统损害最多 (24.19%)，主要表现为幻觉、头晕、噩梦等，由于同一患者可出现多个 ADR，累及多个器官系统，故合计例数 > 实际例数，伏立康唑所致 ADR 累及器官系统及临床表现见表 5。

54 例 ADR 中，37 例停用或同时给予对症处理后，不适好转；15 例因病情需要继续使用，同时给予对症治疗；1 例改变给药方式，由静脉滴注更换为口服给药，患者不适渐减轻；1 例出现肾功能损伤，未好转。2 例患者停用后间隔 1 个月余再次使用，未出现不良反应。

3 讨论

3.1 ADR 与基础疾病、合并用药的关系

AIDS 患者使用伏立康唑不良反应发生率显著高于非 AIDS 患者，这一方面可能与 AIDS 患者特殊的免疫状态有关^[3]，另一方面可能因 AIDS 患者合并使用药物多于非 AIDS 患者，用药繁多给患者肝脏和肾脏的代谢排泄过程加重了负担^[4]，影响伏立康唑的血药浓度，从而增加了不良反应的发生。

比较发生与未发生不良反应患者的合并用药情况发现，合用药物之间无显著差异。伏立康唑主要通过细胞色素 P450 同工酶 CYP2C19、CYP2C9 及 CYP3A4 进行代谢，与许多药物存在相互作用，如与利福平合用可降低伏立康唑血药浓度，两者禁止合用；与抗 AIDS 药物依非韦仑合用可升高依非韦

伦血药浓度,降低伏立康唑血药浓度,两者合用需调整剂量^[5]。在涉及病例中均已调整与伏立康唑有显著相互作用的药物,如更换利福平为利福喷丁,调整抗 AIDS 治疗方案等。此外,合用奥美拉唑的病例也较多。由于奥美拉唑主要经 CYP2C19 和 CYP3A4 代谢,伏立康唑说明书提到合用时,两者的药-时曲线下面积会有不同程度的升高,有研究^[6]支持这一观点,但同时指出虽然伏立康唑的血药浓度有所升高,但仍在治疗窗之内,因此两药合用时伏立康唑的给药剂量可以不做调整。由于伏立康唑理论上可与多种药物发生相互作用,且其血药浓度表现出显著的个体差异,故建议有条件的单位应对重点患者监测血药浓度,以实现真正的个体化治疗。

3.2 ADR 与年龄、性别的关系

从年龄及性别分布来看,伏立康唑的 ADR 在 41~70 岁的人群中发生率较高,共计 39 例,占 72.22%;且以男性居多,这与 AIDS 患者整体不良反应发生情况一致,且与艾滋病在我国的流行特点相符^[7]。男性发生率略高于女性,但两者之间无显著性差异,刘蕾等^[8]研究数据表明伏立康唑 ADR 发生率男性高于女性,但鉴于两组研究人数均较少,故目前尚难以得出 ADR 的发生与患者性别相关的结论。

3.3 ADR 与发生时间

伏立康唑所致神经系统不良反应多在用药 3 d 后发生,用药后出现神经系统症状的最短时间为用药后 3 h;肝胆系统的异常常在用药后 8 d 出现,最早发生肝功能异常的时间为用药后 2 d;皮肤及其附件的损害出现较早,多在用药后当天发生,与田洁等^[9]报道一致,这提示伏立康唑所致 ADR 的发生时间与其损害系统有关,医生及药师在用药的不同阶段应重点关注可能发生的不良反应。

3.4 ADR 主要临床表现

3.4.1 神经系统异常 有报道称神经系统障碍是伏立康唑较少见的不良反应^[10],发生率约 2%。但近年来,伏立康唑所致神经系统不良反应的报道越来越多^[11]。本文病例中 9.26% 患者出现了幻觉、头晕、噩梦、亢奋等症状。其中 12 例立即停药,5 例同时给予奥氮平或艾司唑仑等对症处理,2~3 d 后不适症状消失,后未再使用;1 例减量使用后患者仍难以忍受,停用后好转;1 例因病情需要由静脉滴注给药更换为口服给药,患者不适症状好转;1 例停用 1 d 后好转,再次使用不适症状再次出现,给予

停用。AIDS 患者神经系统不良反应发生率(10.09%)高于非 AIDS 患者(7.55%),但差异无统计学意义。

伏立康唑可穿透血-脑脊液屏障直接进入脑组织,有研究报道伏立康唑在脑脊液中浓度平均可达到血浆浓度的 46%,其导致神经系统异常的机制可能与此有关^[12]。此外,有研究发现血清 ALT、AST 水平异常者在使用伏立康唑后发生神经系统不良反应的可能性增加^[13],由于伏立康唑主要经肝药酶 P450 代谢,提示肝功能异常者可导致伏立康唑代谢减慢^[14],增加不良反应的发生。

3.4.2 视觉障碍 伏立康唑引起视觉障碍的机制尚不明确,可能与不同人群的代谢功能差异有关^[15]。有报道称伏立康唑致视觉障碍是可逆的,因其并未破坏视网膜和视觉皮层,且多数患者可在 1~3 d 内自行恢复正常^[16]。本文病例中有 4 例患者出现视觉障碍,且均为用药当天出现,主要表现为黄视、视觉模糊。其中 2 例出现视觉障碍后立即停药,2 例继续使用不良反应未见减轻,随即停药,停药后症状消失。

伏立康唑由于广谱、高效的抗真菌作用,临床应用广泛,但不良反应的发生常限制其应用。临床药师应熟悉伏立康唑的用法用量,尤其是特殊患者如肝肾功能不全、老年人群等;其次,因伏立康唑血药浓度影响因素较多^[17],针对 AIDS 患者尤其应关注药物相互作用对其血药浓度的影响,有条件的医院应行伏立康唑的血药浓度监测,以此指导治疗,在保证疗效的同时减少不良反应的发生;此外,与医生、护士增加沟通,使其了解伏立康唑常见 ADR 的临床特征及发生规律,同时,关注少见严重不良反应的发生。

参考文献

- [1] Hicheri Y I, Cook G, Cordonnier C. Antifungal prophylaxis in haematology patients the role of voriconazole [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(2): 1-15.
- [2] 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.
- [3] 王芳,郜桂菊,孙娜,等. 95 例艾滋病患者药物不良反应的分析 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2013, 11(6): 20-24.
- [4] 吴念宁,葛利辉,杜红,等. 南宁地区 HIV/AIDS 患者药物不良反应分析报告 [J]. *临床合理用药*, 2012, 5(1A)

- 11-12.
- [5] 黄汉水. 伏立康唑药物相互作用的调查与分析 [J]. 海峡药学, 2018, 30(12): 229-232.
- [6] 章 袁, 朱立勤, 亓 芳, 等. 伏立康唑与奥美拉唑联合应用的药物间相互作用研究 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(17): 2097-2100.
- [7] 钟福华. 艾滋病在中国的流行特点、原因与防治对策 [J]. 预防医学情报杂志, 2007, 23(2): 200-204.
- [8] 刘 蕾, 钱效森, 赵学增, 等. 86 例口服伏立康唑患者的不良反应观察与分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(16): 1502-1505.
- [9] 田 洁, 彭 菲, 张贵宁, 等. 我院伏立康唑致不良反应 30 例报告分析 [J]. 中国药房, 2015, 26(17): 2350-2352.
- [10] Jiu L, Piacenti F J, Lyakhovetskiy A G, *et al.* Voriconazole [J]. *Clin Therapeut*, 2003, 25(5): 1321-1381.
- [11] 赵 晶, 周 颖, 崔一民. 129 例伏立康唑致精神症状不良反应分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(4): 67-71.
- [12] 王晓梅, 张 林. 84 例伏立康唑不良反应分析 [J]. 医药导报, 2017, 36(12): 1432-1436.
- [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] 汪向海, 金艺凤, 邢 敏. 伏立康唑引起精神症状的影响因素分析 [J]. 皖南医学院学报, 2016, 35(1): 44-47.
- [15] Imataki O, Ohnishi H, Kitanaka A, *et al.* Visual disturbance comorbid with hallucination caused by voriconazole in the Japanese population [J]. *Int J Hematol*, 2008, 88(1): 3-6.
- [16] 王 冬, 曹 江, 江学维, 等. 伏立康唑致视觉障碍的文献计量学研究 [J]. 药物不良反应杂志, 2013, 15(6): 325-329.
- [17] 王晶晶, 王 茜, 何 瑾, 等. 伏立康唑血药浓度监测及其影响因素分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(23): 2402-2405.