

侵袭性真菌病患者伏立康唑不良反应分析及临床处理经验

陈旭, 何仁, 杨薇薇, 陈赛贞, 朱君飞, 陈建霖, 杨希* [台州市中心医院(台州学院附属医院), 浙江 台州 318000]

摘要: 目的 通过分析台州市中心医院发生伏立康唑不良反应的病历信息以及临床处理成效, 为安全有效使用伏立康唑提供参考。方法 回顾性分析台州市中心医院 2015 年 12 月—2020 年 12 月 280 例侵袭性真菌病患者伏立康唑血药浓度监测结果, 采用 Naranjo's 量化评分表判断伏立康唑相关药物不良反应, NCI-CTCAE 标准评价不良反应严重程度, 同时总结归纳发生不良反应后临床主要处理措施及转归。结果 共 52 例患者出现不良反应, 未见危及生命不良反应, 中位谷浓度 $3.80(1.80, 5.93)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。主要不良反应为肝毒性、中枢神经系统毒性和视觉障碍, 谷浓度分别为 (5.17 ± 3.39) , (4.45 ± 3.74) 和 $(4.21\pm 3.01)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。发生不良反应者谷浓度高于未发生者($P<0.05$), 同时两者之间的年龄、性别、基础疾病、感染部位差异无统计学意义; 发生肝毒性者谷浓度高于未发生不良反应者($P<0.05$)。不良反应的处理方式主要为根据患者 NCI 分级和谷浓度, 分别选择终止伏立康唑治疗、对症治疗、减量 50% 等。最终, 51 例患者经处理后转归良好。结论 伏立康唑不良反应不受年龄、性别、基础疾病和感染部位影响, 但谷浓度高者更易发生。为保证安全用药, 可尝试将 $4\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 作为谷浓度上限; 处理不良反应时需要考虑谷浓度和 NCI 分级选择合适的处理方式。

关键词: 伏立康唑; 不良反应; 临床治疗

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)03-0391-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.03.018

引用本文: 陈旭, 何仁, 杨薇薇, 等. 侵袭性真菌病患者伏立康唑不良反应分析及临床处理经验[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(3): 391-394.

Analysis of Adverse Reactions and Clinical Treatment Experience of Voriconazole in Patients with Invasive Fungal Disease

CHEN Xu, HE Ren, YANG Weiwei, CHEN Saizhen, ZHU Junfei, CHEN Jianlin, YANG Xi* [Taizhou Central Hospital(Taizhou University Hospital), Taizhou 318000, China]

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide reference for the safe and effective use of voriconazole by analyzing the medical record information and clinical treatment effect of voriconazole adverse reactions in Taizhou Central Hospital. **METHODS** The blood concentration monitoring results of voriconazole in 280 patients with invasive fungal disease in Taizhou Central Hospital from December 2015 to December 2020 were retrospectively analyzed. Naranjo's quantitative score scale was used to determine the correlation of adverse reactions and NCI-CTCAE standard was used to evaluate the severity of adverse reactions. Meanwhile, the main clinical intervention measures and outcomes were summarized. **RESULTS** 52 patients had suffered from adverse reactions, the median trough concentration was $3.80(1.80, 5.93)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, and no life-threatening adverse reactions were observed. Hepatotoxicity, central nervous system toxicity and visual impairment were the most common adverse reactions, and the trough concentration was (5.17 ± 3.39) , (4.45 ± 3.74) , and $(4.21\pm 3.01)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, respectively. The incidence of adverse reactions was not related to age, gender, underlying disease and infection sites, valley concentrations in those with adverse reactions were higher than in none. Meanwhile, the concentration of patients suffered from hepatotoxicity was higher than without adverse reactions($P<0.05$). The main treatment methods of the adverse reactions were withdrawn voriconazole, symptomatic treatment and reduction 50% dosage, according to the NCI grade and trough concentration. Finally, 51 patients had good prognosis. **CONCLUSION** Patients with high trough concentration are more likely to have adverse reactions, and the incidence of voriconazole adverse reactions is not affected by age, gender, underlying disease and infection site. And to ensure the safety of medication, the upper limit of trough concentration could be set to $4\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. The trough concentration and NCI grade should be taken into account when dealing with the adverse reactions.

KEYWORDS: voriconazole; adverse reaction; clinical treatment

伏立康唑抗菌谱广、抗菌效力强, 是当前治疗侵袭性真菌病(invasive fungal diseases, IFD)最

重要的药物之一, 能有效覆盖 IFD 最常见的念珠菌和曲霉菌, 更是侵袭性曲霉菌病的一线治疗用

基金项目: 台州市中心医院科研项目(2019KT011)

作者简介: 陈旭, 男, 硕士, 主管药师
yangxi01sd@163.com

E-mail: 416158457@qq.com

*通信作者: 杨希, 女, 硕士, 副主任医师

E-mail:

药^[1]。但是该药不良反应众多,导致临床使用受限,且回顾文献资料发现,鲜有文献资料系统性总结伏立康唑不良反应临床处理方法以及转归。因此,本研究尝试回顾性调查分析台州市中心医院使用伏立康唑且检测血药浓度的完整病例资料,总结归纳不良反应处理方法以及临床转归,为临床上出现伏立康唑不良反应后的处理提供参考。

1 资料与方法

1.1 对象

本研究为回顾性调查研究。研究对象是 2015 年 12 月—2020 年 12 月在台州市中心医院接受伏立康唑治疗(含静脉给药和经胃肠道给药)且实施血药浓度监测的归档病历。纳入研究标准:①患者 IFD 诊断符合中国侵袭性真菌感染工作组推荐标准^[2];②每位患者至少测定 1 次稳态谷浓度。排除标准:①治疗未达终点者;②伏立康唑未达稳态血药浓度者;③接受伏立康唑治疗前患者总胆红素(total bilirubin, TBIL)>3 倍正常值上限,谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)>5 倍正常值上限者。本研究已经过台州市中心医院科研伦理审查委员会批准(批件号:202042)。

1.2 血药浓度监测执行时间

若患者给予负荷剂量,至少在第 7 剂给药前 30 min 抽取静脉血测定血药浓度;若未给予负荷剂量,由于此时伏立康唑需要在第 6 天才能达到稳态浓度,故至少在第 11 剂给药前 30 min 抽取静脉血测定血药浓度。

1.3 数据收集

利用医院信息管理系统(hospital information system, HIS)收集患者临床资料,包括:①基本信息,如性别、年龄、体质量等;②治疗信息,如伏立康唑谷浓度、基础疾病、合并用药、合并疾病及临床转归等;③不良反应信息。此外患者不良反应信息还通过国家药品不良反应监测系统和院内不良反应上报系统获得。

1.4 不良反应类别及严重程度判定

患者伏立康唑不良反应及其严重程度由研究者采用集体讨论形式确定,采用标准分别为 Naranjo's 评估量表和美国国立癌症研究所常见不良反应事件术语评价标准(NCI-CTCAE)5.0 版^[3]。根据 Naranjo's 评估量表,将药物与不良反应因果关系分为“肯定(≥9 分)”、“很可能(5~8 分)”、“可能(1~4 分)”和“可疑(≤0 分)”4 个等级;NCI-CTCAE

5.0 版将不良反应严重程度分为 1~5 级,分别为 1 级:轻度,无症状或轻微,仅临床或诊断所见,无需治疗;2 级:中度,需要较小、局部或非侵入性治疗,与年龄相当的工具性日常生活受限;3 级:严重或者具重要医学意义但不会立即危及生命,导致住院或者延长住院时间、致残、自理性日常生活活动受限;4 级:危及生命,需要紧急治疗;5 级:与不良事件相关的死亡。

1.5 统计方法

将收集的数据录入 Excel 数据库,采用 IBM SPSS Statistics V 22.0 统计软件包进行数据分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;非正态分布计量资料以 Median(Q1, Q3)表示,组间比较采用秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般特征

共纳入 280 例患者,发生伏立康唑相关药物不良反应 52 例(18.57%)。由表 1 可见,发生不良反应患者中位谷浓度高于未发生不良反应患者($P < 0.05$),但在人口学特征、基础疾病、感染部位(除肝外)、IFD 诊断类别(除临床诊断外)上两者未见显

表 1 280 例伏立康唑用药患者人口学和临床特征

Tab. 1 Sociodemographic and clinical characteristics of 280 patients with voriconazole medication

特征参数	所有患者 (n=280)	未发生不良反 应者(n=228)	发生不良反 应者(n=52)	P
年龄/岁	63.64±16.05	63.95±15.56	62.10±17.90	0.553
体质量/kg	59.78±11.64	59.92±11.55	59.17±12.03	0.978
男性/n(%)	178(63.57)	141(61.84)	37(71.15)	0.208
基础疾病/n(%)				
COPD	62(22.14)	51(22.27)	11(21.15)	0.849
血液系统肿瘤	129(46.07)	105(46.05)	24(46.15)	0.989
实体恶性肿瘤	18(6.43)	15(6.58)	3(5.77)	0.830
糖尿病	2(0.07)	2(0.09)	0	0.364
自身免疫性疾病	9(3.21)	7(3.07)	2(3.85)	1.000
其他	47(16.79)	35(15.35)	12(23.08)	0.179
感染部位/n(%)				
肺	274(97.86)	224(98.25)	50(96.15)	0.682
泌尿系统	2(0.71)	2(0.88)	0	0.364
口腔黏膜	1(0.36)	1(0.44)	0	0.521
腹腔	1(0.36)	1(0.44)	0	0.521
肝	2(0.71)	0	2(3.85)	0.034
IFD 诊断类别/ n(%)				
确诊	7(2.50)	6(2.63)	1(1.92)	1.000
临床诊断	52(18.57)	36(15.79)	16(30.77)	<0.001
拟诊	38(13.57)	34(14.91)	4(7.69)	0.170
未确定	163(58.21)	135(59.21)	26(50.00)	0.349
粒缺伴发热	20(7.14)	17(7.46)	5(9.62)	0.657
中位谷浓度/ μg·mL ⁻¹	2.70(1.50, 4.43)	2.80(1.60, 4.38)	3.80(1.80, 5.93)	0.013

著统计学差异。

2.2 不良反应类型与严重程度

52 例发生伏立康唑相关药物不良反应者表现为肝毒性、中枢神经系统(central nervous system, CNS)毒性、视觉障碍、恶心呕吐、呼吸困难、头痛和低钾血症,其中 14 例涉及多系统。CNS 毒性反应主要表现为幻觉、兴奋、认知障碍和自主运动,视觉障碍主要表现为黄绿视和视力模糊。未观察到 NCI-CTCAE 4 级和 5 级不良反应,各类型药物不良反应 Naranjo's 评分以及 NCI-CTCAE 严重程度分级见表 2。

表 2 52 例患者不良反应信息

Tab. 2 Adverse reactions of voriconazole occurred in 52 patients

类型	谷浓度/ μg·mL ⁻¹	Naranjo's 评分				NCI-CTCAE 分级				
		可疑	可能	很可能	肯定	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
肝毒性 (n=20)	5.17±3.39	1	11	7	1	8	8	4	0	0
CNS 毒性 (n=25)	4.45±3.74	0	7	16	2	8	4	13	0	0
视觉障碍 (n=16)	4.21±3.01	0	4	11	1	16	0	0	0	0
恶心呕吐 (n=1)	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
呼吸困难 (n=1)	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-
低钾血症 (n=1)	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-
头痛(n=1)	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-

2.3 不良反应谷浓度差异比较

通过比较发生肝毒性、CNS 毒性和视觉障碍患者的谷浓度,发现三者之间未见统计学差异。进一步比较发现,发生肝毒性患者谷浓度高于未

发生不良反应患者,差异有统计学意义($P<0.05$);而发生 CNS 毒性、视觉异常的患者与未发生不良反应患者之间的谷浓度差异未见统计学意义,结果见图 1。

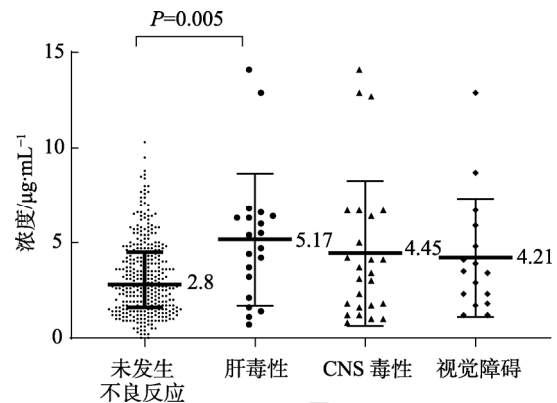


图 1 发生肝毒性、CNS 毒性、视觉障碍及未发生不良反应患者之间的谷浓度差异

Fig. 1 Difference of trough concentrations among the patients with hepatotoxicity, CNS toxicity, visual impairment and no drug adverse reactions

2.4 不良反应处理及转归

不良反应的处理主要包括停药、换药、减量以及对症治疗等。肝毒性、CNS 毒性和视觉障碍患者的处理见表 3,其中肝毒性对症治疗为给予还原性谷胱甘肽、异甘草酸镁等护肝治疗,CNS 毒性对症治疗为加用艾司唑仑、唑硫平片或奥氮平片。最终,44 例患者经干预后痊愈或好转,7 例未经干预好转,1 例肝毒性患者(NCI 分级 1 级)未干预而肝功能指标进一步升高。

表 3 52 例发生不良反应者临床干预措施及转归

Tab. 3 Clinical interventions and prognosis of 52 patients with adverse reactions

干预措施	肝毒性(n=20)	CNS 毒性(n=25)	视觉障碍(n=16)	平均谷浓度/μg·mL ⁻¹
停药*	2(NCI 2 级 1 例, 1 级 1 例)	1(NCI 3 级)	1(NCI 1 级)	4.35
停药+对症治疗	2(NCI 3 级 2 例)	0	0	5.25
换药#	0	12(NCI 3 级 7 例, 2 级 2 例, 1 级 3 例)	2(NCI 1 级)	4.02
换药+对症治疗	3(NCI 3 级 1 例, 2 级 1 例, 1 级 1 例)	0	0	5.23
减量 ^Δ	1(NCI 3 级)	8(NCI 3 级 5 例, 1 级 3 例)	9(NCI 1 级)	3.89
减量+对症治疗	2(NCI 2 级 1 例, 1 级 1 例)	1(NCI 2 级)	0	4.20
对症治疗	6(NCI 2 级 3 例, 1 级 3 例)	1(NCI 2 级)	0	3.63
未处理	4(NCI 2 级 2 例, 1 级 2 例)	2(NCI 1 级)	4(NCI 1 级)	2.47
ADR 转归				
愈痊	12(60.00%)	15(60.00%)	13(81.25%)	
好转	7(35.00%)	10(40.00%)	3(18.75%)	
加重	1(5.00%)	0	0	

注: *—指停用伏立康唑并未再给予 IFD 治疗药物。#—指换用注射用卡泊芬净、伊曲康唑胶囊或泊沙康唑混悬液,发生 CNS 毒性者中有 3 例由注射给药调整为口服给药,剂量未变。^Δ—减量 50%。

Note: *—Voriconazole discontinued and no further antifungal agents for the treatment of IFD were prescribed. #—alternate antifungal agents to caspofungin, itraconazole capsules or posaconazole suspension, administration of voriconazole was alternated from intravenous drip to oral in three patients who suffered CNS toxicity and with no dose change. ^Δ—reduction 50% dosage.

3 讨论

本研究采用集体讨论的形式,利用 Naranjo's 评分判断药物与不良反应之间的相关性以及 NCI-CTCAE 分级判断不良反应的严重程度,保证了不良反应的判断以及严重程度分级的准确性。最终发现台州市中心医院伏立康唑不良反应发生率为 18.57%,以 CNS 毒性最常见,临床表现多样,可有兴奋、认知障碍和锥体外系反应等;其次为肝毒性和视觉障碍,其中肝毒性表现为 ALT 和 AST 升高,视觉障碍以视觉模糊和黄绿视为主。有文献综述发现年龄、性别、体质量等生理因素可影响伏立康唑血药浓度^[4],本研究发现这些生理因素以及基础疾病、感染部位等病理因素不会影响伏立康唑不良反应的发生,因此提示尚不能通过这些因素推断伏立康唑不良反应发生风险。

目前国内外许多研究认为伏立康唑谷浓度与安全性存在一定相关性,总体认为谷浓度 $>4\sim 6.5\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 者容易出现不良反应^[5],但最佳浓度上限仍未明确,多数推荐的上限为 $5.5\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[6-7]或 $6\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[8],也有 $4\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[9]。台州市中心医院实验室设置的谷浓度参考上限为 $6\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,但在临床实际诊疗过程中,发现仍有相当一部分患者在谷浓度 $<6\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 即发生了不良反应。对发生不良反应患者的谷浓度进行分析,笔者发现发生不良反应者中位谷浓度高于未发生者 $[3.80(1.80, 5.93)\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ vs $2.80(1.60, 4.38)\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}]$,最主要的 3 类不良反应肝毒性、CNS 毒性和视觉障碍的谷浓度分别为 (5.17 ± 3.39) , (4.45 ± 3.74) , $(4.21\pm 3.01)\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。这些数据进一步证实了血药浓度与不良反应发生之间的密切关系,也提示 $6\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 作为上限似乎不能有效预警不良反应发生。一项针对亚裔人群的荟萃分析结果显示^[10],谷浓度 $>3\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 肝毒性发生风险增加, $>4\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ CNS 毒性风险增加,因此推荐将 $3\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 作为浓度上限。但结合本研究发现,在临床实际工作中可以尝试将 $4\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 作为目标谷浓度上限。

台州市中心医院临床医师对这些不良反应的处理主要受到谷浓度和 NCI 分级影响,如终止伏立康唑治疗患者谷浓度高于未终止者,肝毒性和 CNS 毒性 NCI 分级高者更倾向于终止治疗。此外,由于视觉障碍是可逆且一过性,NCI 分级低,可自行恢复^[11],所以此类患者较少引起终止用药。由于 IFD 治疗药物匮乏,轻易终止伏立康唑治疗将加剧选药困境,因此需要慎重。结合临床处理经验,建议:患者若发生肝毒性和 CNS 毒性,谷浓度低且 NCI

分级 3 分者,此时减量容易导致治疗失败,可尝试换用其他药物;谷浓度高且 NCI 分级 2 分及以下者,可尝试减量 50%;对于谷浓度低且 NCI 分级低者可尝试不予减量。若发生视觉障碍,可先观察 1~3 d,症状仍未缓解者再视谷浓度情况尝试减量 50%。在处理不良反应时可适当辅以护肝、抑制 CNS 兴奋等对症治疗。此外,若未终止伏立康唑治疗,任何处理后均建议复查谷浓度。

本研究所得结果依赖于执行血药浓度监测的患者,未纳入未行血药浓度监测患者不良反应情况。此外,本研究中发生不良反应的病例数有限,所产生的结果及临床处理建议可能会存在偏差,尚需要开展前瞻性研究验证此次回顾性分析所得结论和不良反应处理经验。

REFERENCES

- [1] PATTERSON T F, THOMPSON G R III, DENNING D W, 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. Doi: 10.1093/cid/ciw326.
- [2] Chinese Invasive Fungal Infection Working Group. The Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of invasive fungal disease in patients with hematological disorders and cancers (the fifth revision)[J]. *Chin J Inter Med(中华内科杂志)*, 2017, 56(6): 453-459.
- [3] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0[J/OL].[2017-11-27]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
- [4] DIAO L, BU Y S, WANG S M, et al. Analysis of influencing factors on voriconazole plasma concentrations[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2019, 36(6): 763-765.
- [5] LAVERDIERE M, BOW E J, ROTSTEIN C, et al. Therapeutic drug monitoring for triazoles: A needs assessment review and recommendations from a Canadian perspective[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2014, 25(6): 327-343.
- [6] PARK W B, KIM N H, KIM K H, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: A randomized controlled trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(8): 1080-1087.
- [7] 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.
- [8] CHAU M M, KONG D C, VAN HAL S J, et al. Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy, 2014[J]. *Intern Med J*, 2014, 44(12b): 1364-1388.
- [9] WANG T, XIE J, WANG Y, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral voriconazole in patients with invasive fungal infections[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(9): 797-804.
- [10] JIN H Y, WANG T S, FALCIONE B A, 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.
- [11] 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.

收稿日期: 2020-11-23
(本文责编: 李艳芳)