

· 药物不良反应与不良事件 ·

伏立康唑致精神障碍 1 例

晏妮¹, 黄欣², 吴胜林¹, 杜霞¹

(1. 武汉市第五医院药学部, 武汉 430050; 2. 山东省千佛山医院药学部, 济南 250014)

关键词 伏立康唑; 精神障碍; 不良反应**中图分类号** R927.1; R969**文献标识码** B**文章编号** 1004-0781(2016)11-1269-02**DOI** 10.3807/j.issn.1004-0781.2016.11.028

1 病例介绍

患者,男,76岁,体质量55 kg。因“发热伴咳嗽10余天”于2015年5月15日入院。患者既往有2型糖尿病病史10余年,现口服阿卡波糖片治疗,血糖控制欠佳。有胃溃疡病史4个月,口服奥美拉唑胶囊治疗。入院诊断:①肺部感染;②2型糖尿病;③胃溃疡。入院时患者体温38.7℃,双肺呼吸音粗,双肺可闻及干湿啰音。血常规:白细胞 $15.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞百分比83.7%;C反应蛋白(CRP)110 mg·L⁻¹;降钙素原0.85 ng·mL⁻¹;肝肾功能、电解质、尿常规均正常。CT提示双肺多发感染性病变,伴部分空洞形成。给予比阿培南(0.3 g,静脉滴注,q12h)联合万古霉素(0.5 g,静脉滴注,q8h),甘精胰岛素注射液联合门冬胰岛素注射液。抗感染治疗1周后症状无明显好转。5月23日,实验室检查结果:(1,3)- β -D 葡聚糖检测806.6 pg·mL⁻¹,曲霉菌半乳糖甘露聚糖检测6.82,真菌G试验、GM试验均为阳性。痰真菌多次培养回报:烟曲霉。考虑为肺部真菌感染,停用抗菌药物,改用伏立康唑抗真菌,首日给予负荷剂量注射用伏立康唑(商品名:威凡,辉瑞制药有限公司,批号:Z331201)300 mg 静脉滴注,q12h,第2天起改为口服伏立康唑片(商品名:威凡,辉瑞制药有限公司,批号:F10163030)200 mg 口服,q12h,行序贯治疗。抗真菌治疗后体温一直控制在<37℃,CRP和降钙素原明显下降,咳嗽咯痰、呼吸困难现象较前明显好转,但双肺仍可闻及少量湿啰音。

抗真菌治疗第5天患者出现兴奋话多、入睡困难。经神经系统检查,检查肝肾功能、电解质、血气、血糖结

果正常,头颅CT示无明显异常,排除全身性疾病及其他代谢性疾病的神经系统损害,怀疑精神症状可能由伏立康唑所致。考虑到患者曲霉菌肺炎感染较严重,经伏立康唑治疗后症状及体征有明显改善,权衡利弊后未予停药,继续给予伏立康唑。此后患者神志清楚,但精神兴奋、多言症状逐渐加重,至抗真菌治疗第8天,出现定向障碍、情绪亢奋、整夜失眠。当日立即停用伏立康唑,同时检测伏立康唑的谷浓度为6.1 mg·L⁻¹,抗真菌药物调整为注射用两性霉素B脂质体(起始剂量5 mg 静脉滴注,qd,第2天增加27 mg·d⁻¹,剂量逐日递增至维持剂量55 mg·d⁻¹)。停药后精神症状逐渐减轻,停药2 d后精神症状完全消失,至出院未再出现精神障碍。2015年6月5日,复查真菌培养阴性,改为伊曲康唑胶囊(200 mg,po,q12h)口服序贯治疗。6月15日患者抗真菌治疗近6周,体温平稳,无咳嗽咯痰及呼吸困难,双肺未闻及干湿性啰音,血常规、CRP恢复正常,住院期间监测肝肾功能、电解质均无明显异常,肺部CT提示感染性病变较前吸收明显,出院后继续口服伊曲康唑胶囊抗真菌治疗,积极控制血糖,定期复查。

2 讨论

2.1 该患者精神障碍与伏立康唑的关联性评价 根据我国药品不良反应关联性评价原则,该伏立康唑致精神障碍评价为“很可能”。①时间顺序合理,患者精神障碍出现时间与伏立康唑应用时间存在合理的对应关系。②不良反应的症状与伏立康唑已知的不良反应类型相符:伏立康唑的说明书中注明较为罕见的不良事件包括精神障碍。③停药后反应停止。④从以上资料可排除糖代谢异常、脑血管意外、肝性脑病、肺性脑病、肾性脑病、电解质紊乱伴发的及颅内感染所致的精神障碍。

2.2 伏立康唑导致精神障碍的可能原因及危险因素

2.2.1 高龄 本例患者为76岁老年男性患者,肝肾功能呈生理性退化,给予成年患者的剂量,血药浓度偏

收稿日期 2015-11-20 修回日期 2015-12-23

作者简介 晏妮(1983-),女,湖北武汉人,主管药师,学士,研究方向:临床药学。E-mail:51nini@163.com。

通信作者 杜霞(1960-),女,湖北武汉人,主任药师,学士,研究方向:医院药学。电话:027-84466605, E-mail:574569422@qq.com。

高,药物容易在中枢蓄积,更易导致不良反应。

2.2.2 药物相互作用 本例患者测得较高的伏立康唑谷浓度与同时服用奥美拉唑胶囊有关系,这两种药物间存在相互作用。分析原因可能是两种药物同时应用可引起两者的血药浓度均升高,过高的伏立康唑血药浓度也可抑制奥美拉唑代谢。不排除患者精神障碍

症状随合用、单用而出现、消失。笔者未查阅到有关奥美拉唑引起精神障碍的 ADR 由其血药浓度过高所导致的相关文献,而本例患者没有进行奥美拉唑血药浓度检测也是不足之处。为减少药物相互作用,建议质子泵抑制药宜选用对 CYP2C19 抑制效力小的泮托拉唑。

利妥昔单抗致迟发性中性粒细胞减少 1 例

陈玲^{1,2},元刚³,陈孝¹,陈杰¹,唐欲博¹,郑娟³

(1.中山大学附属第一医院药学部,广州 510080;2.中山大学药学院,广州 510006;3.中山大学附属第一医院特需医疗与健康管理中心,广州 510080)

关键词 利妥昔单抗;中性粒细胞减少;迟发性

中图分类号 R979.1;R969

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2016)11-1270-02

DOI 10.3807/j.issn.1004-0781.2016.11.029

1 病例介绍

患者,女,44岁,2013年12月在中山大学附属第一医院特需医疗与健康管理中心健康检查发现右下肺 58 mm×44 mm 团片状影,经纤维支气管镜活检确诊为肺黏膜相关淋巴瘤(B细胞非霍奇金淋巴瘤)IA期,2014年1—4月行6个疗程R-CHOP[利妥昔单抗+环磷酰胺、吡柔比星、长春新碱、泼尼松]方案化疗,并在第三个疗程结束后口服沙利度胺,化疗期间曾出现骨髓抑制,中性分叶粒细胞计数最低为 $0.78 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,并给予粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 300 μg 皮下注射,经治疗中性粒细胞逐渐上升至正常范围。2014年5月7日复查胸部CT,原右肺下叶外基底段病灶较前明显缩小,考虑淋巴瘤完全缓解,转入利妥昔单抗+沙利度胺巩固维持治疗,计划利妥昔单抗每3个月注射一次,疗程2年,沙利度胺 150 mg, qd, 疗程半年。2014年7月16日进行第一次利妥昔单抗靶向治疗,给药前中性粒细胞计数(neutrophil count, NEUT)为 $1.31 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,给予利妥昔单抗(上海罗氏制药有限公司,规格:500 mg/50 mL,批号:SH0086, 100 mg $\cdot mL^{-1}$,批号:

SH0081) 600 mg, 静脉滴注,过程顺利。3个月后 NEUT $0.43 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,患者第一个疗程后3个月以来无发热、咳嗽、咯痰等感染症状,皮下注射 G-CSF 300 μg ;第二天 NEUT $0.69 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。临床医生和临床药师会诊后认为患者粒细胞减少但无临床症状,按计划进行利妥昔单抗 600 mg, 静脉滴注,注射过程顺利。一周后 NEUT $0.99 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,2周后 NEUT $5.35 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,恢复正常。治疗过程中,患者无不适,继续口服沙利度胺 150 mg, qd, 拟3个月后进行下一疗程利妥昔单抗巩固维持治疗。

2 讨论

2.1 不良反应分析 该患者经 R-CHOP 方案化疗后完全缓解,转入利妥昔单抗与沙利度胺的维持治疗后,分别于化疗结束3个月以及第一次维持治疗结束3个月出现中性粒细胞减少,两次出现的时间均超过化疗过程中骨髓抑制的恢复期(2~3周),可排除化疗药物引起的骨髓抑制。维持治疗的药物沙利度胺,常见不良反应为恶心、便秘、嗜睡、外周神经炎、致畸等,罕见血液系统毒性^[1-2]。虽有少量文献报道沙利度胺用于治疗多发性骨髓瘤会引起中性粒细胞减少^[3-4],但尚无其单独或联合其他药物治疗淋巴瘤引起中性粒细胞减少(LON)的相关报道,且患者服用沙利度胺近半年(150 mg, qd)未诉有不适或不耐受。而另一药物利妥昔单抗,有较多国外文献^[5-10]报道其单独用药或联合化疗药物会引起 LON,发生时间一般在结束利妥昔单抗治疗后4周至数月内。李佳等^[11]也发现 B 细

收稿日期 2015-06-05 **修回日期** 2015-07-12

作者简介 陈玲(1990-),女,江西赣州人,在读硕士,主要研究方向:临床药学。电话:020-8755766-8430, E-mail: 1026221471@qq.com。

通信作者 元刚(1980-),男,广东广州人,主治医师,硕士,主要从事临床药物治疗学研究。电话:020-8755766-8374, E-mail: wongangzs@163.com。