

- Candidiasis; 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4): e1-e50.
- [21] ASHLEY E S D, LEWIS R, LEWIS J S, et al. Pharmacology of systemic antifungal agents [J]. Clin Infect Dis, 2006, 43 (Suppl 1): S28-S39.
- [22] 张明, 施毅. 棘白菌素类抗真菌药物的“矛盾现象” [J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5): 442-445.
- [23] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014) [J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 557-581.
- [24] TROTMAN R L, WILLIAMSON J C, SHOEMAKER D M, et al. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy [J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(8): 1159-1166.
- [25] PFALLER M A, BOYKEN L, HOLLIS R J, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for the echinocandins and Candida spp [J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(1): 52-56.
- [26] MORA-DUARTE J, BETTS R, ROTSTEIN C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis [J]. N Engl J Med, 2002, 347(25): 2020-2029.
- [27] ANDES D R, SAFDAR N, BADDLEY J W, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials [J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(8): 1110-1122.
- [28] 吴笑春, 苏丹, 周帆, 等. 成年人及危重患者肺部真菌感染治疗指南(续一) [J]. 医药导报, 2011, 30(10): I-VIII.

# 1 例伏立康唑致视觉障碍伴肝功能损伤的药学监护

杨昭毅<sup>1</sup>, 胡晓文<sup>2</sup>, 姜玲<sup>1</sup>

(安徽医科大学附属省立医院 1. 药剂科; 2. 呼吸内科, 合肥 230001)

**摘要** 目的 探讨伏立康唑所致视觉障碍和肝功能损伤的特点、基因多态性与药物疗效和不良反应的关系, 以及临床药师在防治该不良反应中的作用。方法 以 1 例伏立康唑致 CYP2C19 中间代谢型患者视觉障碍伴肝功能损伤患者为例, 分析导致视觉障碍及肝功能损伤的原因、处理措施以及临床药师实施药学监护的切入点。结果 该患者出现视觉障碍及肝功能损伤为伏立康唑所致。CYP2C19 中间代谢型是导致出现该不良反应的原因。讨论 临床药师协助临床医生判断不良反应发生原因, 及时调整伏立康唑剂量, 患者视觉障碍消失, 肝功能恢复正常。

**关键词** 伏立康唑; 视觉障碍; 肝功能损伤; CYP2C19; 临床药师; 不良反应

**中图分类号** R978.1; R969

**文献标识码** B

**文章编号** 1004-0781(2017)07-0826-03

**DOI** 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.07.026

伏立康唑是新一代三唑类抗真菌药物, 抗菌谱广, 抗菌作用强, 常作为侵袭性真菌重症感染的一线用药<sup>[1]</sup>。目前, 侵袭性肺真菌感染患者常按照伏立康唑药品说明书规定的统一剂量使用, 但该类患者往往基础疾病较多, 个体差异较大, 常规给药方案不能取得最佳疗效, 且时有不良反应发生。研究发现, 由于 CYP2C19 基因突变, 导致引起酶变异及活性改变, 导致伏立康唑在体内代谢及血药浓度产生个体差异, 进一步影响伏立康唑在体内的有效性和安全性<sup>[2]</sup>。因此, 根据 CYP2C19 基因多态性个体化指导伏立康唑治疗方案, 精准治疗以

获得最佳疗效, 并避免药物不良反应, 显得尤为重要。笔者通过对 1 例 CYP2C19 中间代谢型患者使用伏立康唑致视觉障碍的病例, 探讨该药物引起的视觉障碍的特点、基因多态性与药物疗效和不良反应的关系, 以及临床药师在其中发挥的作用, 现报道如下。

## 1 病例介绍

患者, 男, 69 岁。因反复咳嗽 1 年, 加重 3 个月余, 于 2015 年 4 月 20 日入院。患者既往无特殊病史、无食物及药物过敏史。患者于 1 年前行支气管镜检查, 见左主支气管新生物, 活检标本病理确诊为鳞癌, 临床分期为 T<sub>4</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>, 先后行“吉西他滨 1.6 g(第 1 天, 第 8 天)+洛铂 50 mg(第 1 天)”化疗 4 个周期, 放疗 1 个周期。末次化疗时间 2014 年 9 月。经上述治疗咳嗽症状改善。患者 3 个月前受凉后咳嗽, 痰量较少, 为白色泡沫痰, 无痰中带血, 无发热, 给予抗感染及对症治疗未见明显好转。2015 年 4 月 15 日于我院行支气管镜检查, 见左主支气管开口处坏死改变, 镜检见真菌

**收稿日期** 2016-03-25 **修回日期** 2016-04-22

**作者简介** 杨昭毅 (1982-), 男, 安徽合肥人, 主管药师, 博士, 研究方向: 临床药学。电话: 0551-62283379, E-mail: young2382@163.com。

**通信作者** 姜玲 (1963-), 女, 安徽合肥人, 主任药师, 硕士, 研究方向: 临床药学。电话: 0551-62284996, E-mail: ahslyyl@126.com。

菌丝和孢子,考虑继发真菌感染,门诊给予伊曲康唑抗真菌治疗,咳嗽未见明显好转而入院。入院诊断:支气管肺鳞癌放化疗后(肿瘤分期 T<sub>4</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>);肺部真菌感染。

## 2 主要治疗经过与药学监护

患者入院后完善相关检查,血常规、心肌酶谱、肝肾功能、凝血功能、甲状腺功能、尿常规、大便常规等相关实验室检查均在正常范围。

2015 年 4 月 21 日,给予伏立康唑注射液(0.3 g, q12h, 静脉滴注)、细辛脑注射液(24 mg, q12h, 静脉滴注)、二羟丙茶碱注射液(0.25 g, q12h, 静脉滴注)、艾迪注射液(50 mL, qd, 静脉滴注)等对症治疗。2015 年 4 月 22 日将伏立康唑注射液调整为维持剂量(0.2 g, q12h, 静脉滴注)。患者于 2015 年 4 月 23 日出现双眼视物色觉异常,将白色病房墙面视为黄色,复视,视物模糊,且进行性加重,无头痛、呕吐、四肢活动障碍。眼科会诊排除眼科疾病。临床药师考虑可能为伏立康唑所致,建议行 CYP2C19 基因检测,调整用药方案。即日加用标准桃金娘油肠溶胶囊 0.3 g, tid, po; 复方甲氧那明胶囊 93 mg, tid, po。2015 年 4 月 24 日,复查肝功能,提示丙氨酸氨基转移酶(ALT)由入院时 8 U·L<sup>-1</sup> 上升至 61 U·L<sup>-1</sup>, 天冬氨酸氨基转移酶(AST)由 18 U·L<sup>-1</sup> 上升至 58 U·L<sup>-1</sup>, 考虑转氨酶升高可能与使用伏立康唑相关。同日, CYP2C19 基因检测结果为 \*1/\*2, 酶活性中等, 对药物代谢速度中等。临床药师综合患者视觉障碍及转氨酶上升等, 建议将伏立康唑注射液剂量调整为 0.1 g, q12h, 静脉滴注, 加用甘草酸二铵胶囊 150 mg, tid, po。2015 年 4 月 28 日, 患者仍有咳嗽, 痰量较少。视觉障碍较前减轻。5 月 2 日患者咳嗽略痰、视觉障碍均较前好转。ALT 24 U·L<sup>-1</sup>, AST 20 U·L<sup>-1</sup>。2015 年 5 月 7 日, 患者复查支气管镜见左主支气管坏死病灶较前好转, 体温正常, 轻度咳嗽, 视觉障碍好转, 出院。

## 3 讨论

引起视觉障碍的原因较多,眼科及相关临床科室会诊,先后排除眼部疾病、肿瘤进展等原因后,考虑引起该患者视觉障碍是否与药物相关。

临床药师详细了解患者症状、既往用药史及不良反应史后分析认为,化疗药物可能导致神经毒性,但该患者此次入院前曾连续接受化疗 4 次,均未出现眼部症状,因此可排除化疗药物所致视觉障碍。据文献报道,伏立康唑不良反应中视觉异常可高达 30%<sup>[3]</sup>。患者使用伏立康唑出现视觉异常,包括眼睛光敏性增加、视觉模糊、畏光、色觉改变等。该不良反应通常可逆,

症状一般出现在初始用药 1 周内,随着用法和用量(停药、静脉给药更换为口服给药、降低剂量等)改变,症状可减轻或者消失<sup>[4]</sup>。从出现眼部症状与用药时间分析,患者使用伏立康唑 3 d 后出现视觉障碍,具有一定时间相关性。患者入院时肝酶正常,使用伏立康唑 4 d 后出现肝酶轻度上升。文献报道,伏立康唑所致肝功能异常约占 19.79%,可能与其血药浓度和剂量较高有关<sup>[5]</sup>。根据我国目前分析药品和不良反应/事件之间关联性原则,该患者出现视觉障碍及肝功能损伤可能与伏立康唑有关。

该患者支气管镜活检病理见真菌菌丝和孢子,肺部真菌感染诊断明确,需要继续使用抗真菌药物治疗。抗真菌药物包括多烯类、三唑类、棘白菌素类等。多烯类两性霉素因严重的肝肾毒性等,限制了其临床使用。棘白菌素类价格昂贵,患者难以承受治疗。伊曲康唑与伏立康唑同属唑类抗真菌药,抗菌谱较广,但其口服吸收少、生物利用度低,静脉用药对溶媒有独特要求<sup>[6]</sup>,该患者门诊使用后效果不佳,因此临床药师建议不间断抗真菌治疗,继续使用伏立康唑。

临床药师首先排除与伏立康唑之间有无可能存在药物相互作用的药物。该患者住院期间使用的药物均与伏立康唑无相互作用。大多数引起视觉障碍的不良反应,通常可逆和一过性。即使不采取措施或减少剂量,1~3 d 内绝大多数患者可自行恢复<sup>[7]</sup>,但该病例视觉障碍进行性加重,同时伴随肝功能轻度异常,结合患者基因型结果为中间代谢 IM 型(CYP2C19 \*1/\*2),建议医生将剂量调整为 0.1 g, q12h, 静脉滴注。调整后患者视觉障碍消失,复查支气管镜提示病灶较前好转。

伏立康唑在体内呈非线性药动学特性,个体差异较大,主要通过 CYP2C19 代谢。研究表明, CYP2C19 基因型是影响伏立康唑代谢的主要因素<sup>[8]</sup>。按照基因检测结果,伏立康唑基因型可分为超强代谢型(UM)、强代谢型(EM)、中间代谢型(IM)和弱代谢型(PM)4 种表型<sup>[9]</sup>。相同剂量下,IM 与 PM 较 EM 患者代谢伏立康唑的酶能力减弱,导致清除率下降,半衰期延长,清除率下降,时间曲线下面积增大。国内有学者研究考察侵袭性肺真菌感染症患者 CYP2C19 基因多态性与伏立康唑血药浓度的关系,分析基因多态性对伏立康唑血药浓度的影响<sup>[10]</sup>。结果显示 3 组之间差异有统计学意义;与 EM 组比较,IM 和 PM 组稳态谷浓度和标准化血药浓度均显著升高;与 IM 组比较,PM 组标准化血药浓度显著升高。此外,比较 3 组基因型患者的疗效和不良反应发现,基因对药物疗效和不良

反应存在显著影响,这可能与基因影响伏立康唑血浆浓度有关。提示我国侵袭性真菌感染重症患者 CYP2C19 基因多态性可显著影响伏立康唑在体内的药动学和药效学特征,这为临床合理用药提供了重要依据。根据 CYP2C19 基因多态性,制定以伏立康唑治疗真菌感染的个体化方案,不仅符合精准医学发展方向,也是向个体化药物治疗新模式的积极转变。鉴于此,目前我院药剂科面向临床已常规开展 CYP2C19、CYP2C9、VKORC1、MTHFR、ALDH2 等多种基因型的检测工作,临床药师针对不同检测结果向医生以及患者给予相应的给药方案的建议,从而使临床用药更具针对性,进一步提高药物治疗的安全性和有效性,以真正实现个体化给药的治疗目的。

#### 参考文献

- [1] 解建,张明,李涛,等.伏立康唑治疗 101 例重症患者侵袭性真菌感染的临床分析[J].中华医院感染学杂志,2012,22(4):811-813.
- [2] 黄菲,夏春华,熊玉卿.细胞色素 P<sub>450</sub>(CYP)3A5 与 CYP2C19 基因多态性对伏立康唑在健康人体的药代动力学特征的影响[J].中国临床药理学杂志,2011,27(10):762-766.

- [3] JOHNSON L B,KAUFFMAN C A. Voriconazole: a new triazole antifungal agent[J].Clin Infect Dis,2003,36(5):630-637.
- [4] 邹箴蕾.31 例伏立康唑不良反应/事件文献分析[J].中国药物警戒,2013,10(10):623-626.
- [5] 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.
- [6] 李方方,徐燕丽,张秀群,等.伏立康唑治疗侵袭性真菌感染有效性及安全性的 Meta 分析[J].实用药物与临床,2013,16(2):107-110.
- [7] 高静,吴云,云筠筠.注射用伏立康唑致患者视觉障碍 2 例分析[J].抗感染药学,2015,12(3):397-398.
- [8] 王璵珏,唐惠林,段京莉.CYP2C19 基因多态性对伏立康唑药代动力学影响的系统评价[J].中国临床药理学杂志,2011,27(8):607-611.
- [9] 刘雯,苗佳.CYP2C19 基因多态性与个体化治疗的研究进展[J].华西医学,2014,29(12):2383-2388.
- [10] 梁峰华,孟冬梅,谢慧,等.CYP2C19 基因多态性对侵袭性真菌感染重症患者伏立康唑血药浓度的影响[J].中国医院药学杂志,2015,35(16):1456-1461.

## 沉痛悼念《医药导报》顾问丁惟培教授

我国著名药物化学家、华中科技大学同济医学院药学院教授、《医药导报》顾问丁惟培先生,因病医治无效,于 2017 年 6 月 15 日在武汉逝世,享年 93 岁。

丁惟培教授曾经担任原同济医科大学药理学系有机化学教研室主任、药理学系学术委员会主任、计划生育研究所药物研究室主任。曾任中国药学会湖北分会副理事长、顾问,中国药学会武汉分会常务理事,世界卫生组织高等植物抗生育药物研究中心中国武汉中心主任,国家自然科学基金终审专家,《医药导报》常务编委、常务编委、顾问等职。

丁惟培教授一生忠诚于党的教育事业,爱岗敬业,始终保持着一丝不苟、精益求精的工作作风;他德高望重,为人师表,诲人不倦,爱生如子,是学生的良师益友;他严于律己,宽以待人,工作作风扎实,深受学生和老师爱戴;丁惟培教授一生科研成果卓著,完成多个新药的合成研究并多次获奖。

丁惟培教授曾经长期担任《医药导报》杂志编委、常务编委和顾问等工作。在任职杂志编委和常务编委期间,他为杂志组稿约稿,在编委会做了大量卓有成效的工作,他发挥自己在药学界的影响,为杂志的发展出策出力;担任顾问期间,他对《医药导报》编委会和编辑部的工作非常关心,提出了许多建设性意见。总之,丁惟培教授为《医药导报》的发展倾注了大量心血。

丁惟培教授的逝世,使我们永远失去了一位良师益友。我们永远怀念他!