

# 伏立康唑引起精神症状的影响因素分析

汪向海, 金艺凤, 邢敏

( 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 呼吸内科, 安徽 芜湖 241001)

**【摘要】**目的: 对伏立康唑使用引起精神症状不良反应的可能影响因素进行分析。方法: 收集 2014 年 1 ~ 11 月在我院呼吸内科使用伏立康唑治疗的患者( 排除使用伏立康唑治疗前有各类精神疾病、代谢性脑病病例) 病例, 使用伏立康唑静脉制剂 200 mg, 每 12 h 一次静滴, 所有患者都首日剂量加倍; 并根据是否出现精神症状分为不良反应组及对照组, 通过比较两组各基础指标的差异, 运用 Logsitic 回归分析方法分析使用伏立康唑引起精神症状不良反应的可能影响因素。结果: 共纳入病例 113 例, 其中出现精神症状不良反应者 11 例。精神症状不良反应组血清谷丙转氨酶水平(  $115 \pm 10.45$ ) U/L 和血清谷草转氨酶水平(  $65.82 \pm 6.01$ ) U/L 分别高于对照组的(  $25.86 \pm 8.86$ ) U/L、(  $24.4 \pm 8.68$ ) U/L, 差异有统计学意义; 其余各指标差异均无统计学意义。Logistic 回归分析中, 血清谷丙转氨酶水平和血清谷草转氨酶水平异常均为精神症状不良反应发生的危险因素 [  $OR_{\text{谷丙}} = 1.546( 1.127, 2.634)$ ,  $OR_{\text{谷草}} = 1.052( 1.012, 1.094)$  ]。结论: 血清谷丙转氨酶和血清谷草转氨酶异常的患者使用伏立康唑出现精神症状不良反应的可能性增加。

**【关键词】**伏立康唑; 精神症状; 不良反应

**【中图分类号】**R 595.3 **【文献标识码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2016.01.013

## Analysis on the risks inducing psychotic-like symptoms associated with voriconazole

WANG Xianghai, JIN Yifeng, XING Min

Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

**【Abstract】Objective:** To analyze the potential risks inducing psychotic-like symptoms in patients associated with use of voriconazole. **Methods:** Exclusion criteria were cases without existed neurological disorder or metabolic encephalopathy, and finally 113 were included from January to November of 2014. All patients were given intravenous infusion( once every 12 h) of voriconazole by double dosage at day one on dose of 200 mg basis, and allocated to group with side effects( psychotic-like symptoms) or controls in compliance with presence of psychotic-like symptoms. Then the basic data, including types of bacterial infection and laboratory findings, in the two groups were compared and analyzed regarding the incidence of psychotic-like symptoms and potential risks associated with voriconazole by Logistic regression models. **Results:** Eleven in 113 patients were complicated with psychotic-like symptoms. Patients with adverse events had higher level of alanine aminotransferase( ALT) and aspartate aminotransferase( AST) than those of the controls [ (  $115 \pm 10.45$ ) U/L and (  $65.82 \pm 6.01$  U/L) vs. (  $25.86 \pm 8.86$ ) U/L and (  $24.4 \pm 8.68$ ) U/L ] and the difference was significant, yet the remaining indicators were not. Logistic regression analysis indicated that the risks inducing psychotic-like symptoms in use of voriconazole were associated with ALT and AST levels in patients (  $OR_{\text{ALT}} = 1.54$ ;  $OR_{\text{AST}} = 1.052$  ). **Conclusion:** Patients with abnormal ALT and AST levels may be higher potential incidence of psychotic-like symptoms in use of voriconazole.

**【Keywords】**voriconazole; psychotic symptoms; side effects

伏立康唑是一种三唑类抗真菌药物,具有临床疗效突出、不良反应少等优点,主要用于治疗深部侵袭性真菌感染<sup>[1-4]</sup>。多数患者对该药物耐受性较好,最常见的不良反应为皮疹、肝功能受损、视觉障碍等,而引起精神症状的报道较少见。本文通过对伏立康唑引起精神症状的可能影响因素进行探索性分析,为临床应用伏立康唑抗真菌治疗提供进一步

参考。

### 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2014 年 1 ~ 11 月在我院呼吸内科住院治疗期间使用伏立康唑的患者。排除标准: 使用伏立康唑前有各类精神障碍者; 使用伏立康唑前存在各种代谢性脑病患者。

收稿日期: 2015-07-13

作者简介: 汪向海( 1982-) ,男,主治医师, ( 电话) 13965154483 ( 电子信箱) wxhwxpey@163.com.

根据上述标准纳入研究的病例共 113 例,其中男性 78 例,女性 35 例,平均年龄为( 65. 56 ± 5. 69) 岁。入组患者主要为肺部感染病例,其中白假丝酵母菌感染 49 例,克柔假丝酵母菌 31 例,热带假丝酵母菌 8 例,曲霉菌感染 17 例,另 8 例为临床经验用药,无明确病原学结果。

1.2 研究方法 所有患者起始时均使用伏立康唑静滴给药 200 mg( 每 12 h 一次),所有患者首日给药剂量加倍,根据是否出现精神症状分为不良反应组及对照组,通过比较两组各基础指标的差异,运用 Logistic 回归分析方法分析使用伏立康唑引起精神症状不良反应的影响因素。

## 2 结果

2.1 一般资料 应用伏立康唑致精神障碍患者 11 例,男 6 例,女 5 例;其中白假丝酵母菌感染 6 例,克柔假丝酵母菌 4 例,曲霉菌感染 1 例。

2.2 统计学处理 不良反应组及对照组各基础指标采用单因素方差分析,按  $\alpha = 0. 05$  水准,差异有统计学意义,见表 1。伏立康唑使用引起精神症状不良反应影响因素的 Logistic 回归分析结果见表 2。可以认为血清谷丙转氨酶、血清谷草转氨酶异常的患者使用伏立康唑出现精神症状不良反应的可能性增加。

表 1 不良反应组及对照组各基础指标及单因素方差分析

	不良反应组( n = 11)	对照组( n = 102)	检验统计量	P
性别				
男	6	72	$\chi^2 = 0. 563$	0. 413
女	5	30		
年龄/岁	64. 82 ± 6. 93	65. 63 ± 5. 58	$t = 0. 452$	0. 652
感染类型				
白假丝酵母菌	6	43	$t = 0. 838$	0. 838
克柔假丝酵母菌	4	27		
热带假丝酵母菌	0	8		
曲霉菌	1	16		
其他	0	8		
血清谷丙转氨酶/( U/L)	115. 00 ± 10. 45	25. 86 ± 8. 86	$t = 31. 144$	0. 000
血清谷草转氨酶/( U/L)	65. 82 ± 6. 01	24. 40 ± 8. 68	$t = 15. 407$	0. 000
血清碱性磷酸酶/( U/L)	105. 27 ± 38. 63	104. 13 ± 27. 75	$t = 0. 125$	0. 901
总蛋白/( g/L)	61. 11 ± 6. 49	63. 99 ± 6. 35	$t = 1. 426$	0. 157
白蛋白/( g/L)	38. 40 ± 4. 64	36. 43 ± 4. 22	$t = 1. 459$	0. 147
$\gamma$ -谷氨酰转肽酶/( U/L)	61. 36 ± 76. 41	43. 86 ± 20. 00	$t = 0. 757$	0. 466
血清总胆红素/( $\mu\text{mol/L}$ )	16. 44 ± 2. 59	14. 80 ± 3. 52	$t = 1. 922$	0. 075
血清直接胆红素/( $\mu\text{mol/L}$ )	4. 21 ± 1. 33	3. 94 ± 1. 13	$t = 0. 734$	0. 464

注“感染类型”部分因为有  $t < 1$ ,故采用确切概率法。

表 2 伏立康唑使用引起精神症状不良反应影响因素的 Logistic 回归分析

参数	B	S. E.	Wald $\chi^2$ 值	P	OR( 95% CI)
血清谷丙转氨酶	0. 436	0. 172	8. 738	0. 000	1. 546( 1. 127 ~ 2. 634)
血清谷草转氨酶	0. 051	0. 020	4. 347	0. 010	1. 052( 1. 012 ~ 1. 094)

注: 其余各指标均无统计学意义,故未列入表中。

## 3 讨论

伏立康唑是在氟康唑的基础上研制的新一代三唑类抗真菌药物,该药起效快,不良反应较少,最常见的不良反应为剂量依赖性的可逆性视觉障碍、发热、光敏反应、皮疹、恶心呕吐、肝功能异常等<sup>[5-10]</sup>。临床上药物引起精神症状的不良反应并不少见,但

由于诊断难度较大,故对药物引起精神症状的不良反应病例报告较少,判断的准确性也较低。精神障碍是伏立康唑少见的不良反应之一,虽然发生率低,但一旦发生可能中断抗真菌药物使用、或更换其他二线抗真菌药物。近年来,侵袭性真菌感染的发病率持续上升,逐渐成为导致全球感染性疾病相关死

亡的主要原因之一。伏立康唑是目前临床应用最为广泛的抗真菌药物,因此,探讨伏立康唑使用引起精神症状不良反应的可能影响因素有着重要意义。

本研究中精神症状不良反应组血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶水平高于对照组,Logistic 回归分析结果显示,血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶为应用伏立康唑出现精神障碍的危险因素,考虑血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶水平异常患者在使用伏立康唑后出现精神症状不良反应的可能性增加。伏立康唑通过肝细胞色素 P450 依赖酶系代谢,主要为 P450 同工酶 CYP2C9 和 CYP3A4,且其排泄主要为肝脏代谢,仅有 2% 以药物原型经尿排出,尿中原型药物不到 5%。肾功能受损者用药后未发现药代动力学改变和血浆蛋白结合率的变化,肝功能异常可能导致伏立康唑血药浓度升高<sup>[11]</sup>。国内外文献已有报道,研究发现肝功能受损患者伏立康唑的药物清除速率是正常人的一半左右,因排泄延迟可能导致伏立康唑血药浓度不成比例地升高<sup>[12]</sup>。所以,为减少不良反应的发生,在肝功能受损的患者使用伏立康唑时剂量应减少或减半,并在治疗过程中密切监测其血药浓度。国外研究报道,药物在脑脊液中的浓度较高,伏立康唑在脑脊液中的浓度平均可以达到血浆浓度的 46%,伏立康唑能通过血-脑脊液屏障,直接提高脑脊液的药物浓度,而且在脑组织中聚集的特性,这也可能是伏立康唑引起患者精神症状的原因之一。

药物相互作用对伏立康唑精神症状不良反应的影响,尤其是合并应用其他经肝脏代谢或其他有精神系统不良反应的药物对研究结果的影响,其中喹诺酮类抗生素和泰能(亚胺培南西司他丁)有中中枢神经系统不良反应,但本研究中未使用上述药品。保肝药一直未见精神症状不良反应的相关报道。现高龄患者逐渐增多,基础疾病多,临床中可能会合并其他药物,如①降压药:其中氢氯噻嗪和氯沙坦曾有精神病学异常的不良反报道。②冠心病预防药物:阿托伐他汀在精神系统方面的不良反应可见失眠,偶有患者出现健忘。③化痰药:未见精神症状不良反应的报道。④降血糖药:未见精神症状不良反应的报道,但伏立康唑与胰岛素同时使用有患者低血糖的报道,考虑可能为伏立康唑抑制胰岛素代谢酶的活性,导致胰岛素灭活减少。

目前关于伏立康唑血药浓度对精神症状不良反应的影响仍然存在争议<sup>[13]</sup>。Imhof 等<sup>[14]</sup>报道 6 例患者使用伏立康唑后出现幻视、焦虑、失眠症状,停药

后 3~4 天症状好转,伏立康唑血药浓度升高与神经系统不良反应相关<sup>[15]</sup>,监测伏立康唑血药浓度有助于提高其疗效及安全性<sup>[16-17]</sup>。Pascual 等<sup>[18]</sup>的研究也发现伏立康唑血药浓度过高的患者会出现幻觉。老年人由于肝脏代谢酶功能衰减,药物代谢速度较普通人群慢,药物消除时间延长,药物在中老年人体内的血药浓度常能长时间保持较高水平,所以老年人应用伏立康唑后血药浓度长时间相对较高,本研究纳入病例无 75 岁以上高龄患者。而且伏立康唑在使用时,均按照药物使用要求采用首日剂量加倍,所以不排除首剂加倍对精神症状不良反应的影响,故临床上有个别医师尝试避免首日剂量加倍以减轻精神症状不良反应。但国内外药学研究表明:伏立康唑首日剂量不加倍会影响疗效,因此在以后的临床实践中应当规范剂量及用法,按照药品说明书要求给予首日剂量加倍。

总之,在使用伏立康唑治疗真菌感染疾病过程中,对血清谷丙转氨酶和谷草转氨酶异常患者需密切关注精神症状不良反应。本研究样因本量较小,故对研究结果的临床推论可能造成一定的限制性。临床治疗中,血清谷丙转氨酶和谷草转氨酶异常患者应用伏立康唑时需慎重,若使用,需密切监测血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶和血药浓度。

## 【参考文献】

- [1] MAERTENS J, MARCHETTI O, HERBRECHT R, *et al.* European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3 - 2009 update [J]. *Bone Marrow Transplant* 2011, 46(5): 709 - 718.
- [2] PAPPAS PG, KAUFFMAN CA, ANDES D, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(5): 503 - 535.
- [3] HICHERI Y, COOK G, CORDONNIER C. Antifungal prophylaxis in haematology patients: the role of voriconazole [J]. *Clin Microbiol Infect* 2012, 18( Suppl2): 1 - 15.
- [4] JACOBS F, SELLESLAG D, AOUN M, *et al.* An observational efficacy and safety analysis of the treatment of acute invasive aspergillosis using voriconazole [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012, 31(6): 1173 - 1179.
- [5] ZHANG XZ, HUANG XE, XU YL, *et al.* Phase II study on voriconazole for treatment of Chinese patients with malignant hematological disorders and invasive aspergillosis [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(5): 2415 - 2418.
- [6] 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.

• 临床医学 •

文章编号: 1002 - 0217( 2016) 01 - 0047 - 04

## 422 例儿童急性呼吸道感染病原体检测结果分析

胡茂庆 张士发

( 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 儿科 安徽 芜湖 241001)

**【摘要】**目的: 根据 IgM 抗体检测结果, 分析 9 种急性呼吸道感染病原体在患儿中的流行情况。方法: 使用 9 项呼吸道病原体 IgM 抗体检测试剂盒检测 2014 年度住院急性呼吸道感染患儿的嗜肺军团菌血清 1 型( LP1)、肺炎支原体( MP)、肺炎衣原体( CP)、Q 热立克次体( COX)、呼吸道合胞病毒( RSV)、腺病毒( ADV)、甲型流感病毒( INFA)、乙型流感病毒( INFB)、副流感病毒 1、2、3 型( PIVs) IgM 抗体。结果: 共检测 422 例样本, 总阳性率 31.0%, 阳性率最高的是 MP, 为 18.0%, 其次是 INFB, 13.3%, 总阳性率随年龄升高而升高(  $P < 0.05$ ), MP 抗体阳性率随年龄段升高逐步提高(  $P < 0.05$ )。MP 阳性率在夏季最高(  $P < 0.05$ ), INFB 在夏秋季高发(  $P < 0.05$ )。母乳喂养较人工喂养可降低总的抗体阳性率和 MP 抗体阳性率(  $P < 0.05$ ), 而生产方式和是否足月无明显影响(  $P > 0.05$ )。结论: 在 422 例急性呼吸道感染患儿中有 31.0% 为病毒或非典型细菌感染, 且病原体因年龄和季节而异。母乳喂养可降低抗体总阳性率和 MP 抗体阳性率, 应予鼓励。

**【关键词】**呼吸道感染; 流行病学; 儿童; 肺炎支原体; 病毒

**【中图分类号】**R 725.6 **【文献标识码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2016.01.014

收稿日期: 2015-08-08

作者简介: 胡茂庆( 1976-), 男, 主治医师, 2013 级硕士研究生, ( 电话) 18955389215, ( 电子信箱) hg2001@sina.com;

张士发, 男, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, ( 电子信箱) wuhuzhangsf@163.com, 通讯作者。

- [7] KOH H, HINO M, OHTA K, *et al.* Empirical voriconazole therapy for febrile neutropenic patients with hematological disorders: a prospective multicenter trial in Japan [J]. *J Infect Chemother* 2013, 19( 6): 1126 - 1134.
- [8] MILLER D D, COWEN E W, NGUYEN J C, *et al.* Melanoma associated with long-term voriconazole therapy: a new manifestation of chronic photo-sensitivity [J]. *Arch Dermatol* 2010, 146( 3): 300.
- [9] RYAN R, RIABI B S, PHILIP R, COHEN M D. Voriconazole-Associated Phototoxicity [J]. *Dermatology Online Journal*, 2011, 17( 2): 15.
- [10] GORSKI E, ESTERLY JS, POSTELNICK M, *et al.* Evaluation of hepatotoxicity with off-label oral-treatment doses of voriconazole for invasive fungal infections [J]. *Antonie van Leeuwenhoek* 2011, 55( 1): 184 - 189.
- [11] BALLAN JD, SUKHOVA N, HARRIS JW, *et al.* The hydroxylation of omeprazole Correlates with S-mephenytoin metabolism: a population study [J]. *Clin Pharmacol Ther* 1995, 57: 662 - 669.
- [12] ROFFEY SJ, COLE S, COMBY P, *et al.* The Disposition of voriconazole in mouse, rat, rabbit, guinea pig, dog, and human [J]. *Drug Metab Dispos* 2003, 31: 731 - 741.
- [13] BOYD AE, MODI S, HOWARD SJ, *et al.* Adverse reactions to voriconazole [J]. *Clin Infect Dis* 2004, 39: 1241 - 1244.
- [14] IMHOF A, SCHAER DJ, SCHANZ U, *et al.* Neurological adverse events to voriconazole: evidence For therapeutic drug Monitoring [J]. *Swiss Med Wkly* 2006, 136: 739 - 742.
- [15] 蔡然, 张杰根, 刘晓蒙. 伏立康唑的严重不良反应及防治措施 [J]. *临床药物治疗杂志* 2013, 11( 3): 43 - 47.
- [16] KIM SH, YIM DS, CHOI SM, *et al.* Voriconazole-related severe adverse events: clinical application of therapeutic drug monitoring in Korean patients [J]. *Int J Infect Dis* 2011, 15( 11): e753 - e758.
- [17] PARK WB, KIM NH, KIM KH, *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.
- [18] 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: 201 - 211.