

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.02.018

· 病例报告 ·

伏立康唑致急性肝衰竭 1 例

One case of acute liver failure induced by voriconazole

李双(LI Shuang)¹, 李华彬(LI Hua-bin)², 李洪磊(LI Hong-lei)¹, 李丽(LI Li)¹, 李云(LI Yun)¹

(1 临沂市中心医院, 山东 临沂 276400; 2 临沂市药品不良反应监测中心, 山东 临沂 276000)

(1 Linyi Central Hospital, Linyi 276400, China; 2 Center for Adverse Drug Reaction Monitoring, Linyi 276000, China)

[关键词] 伏立康唑; 肝功能衰竭; 药物不良反应

[中图分类号] R994.1 [文献标识码] E [文章编号] 1671-9638(2018)02-0172-03

伏立康唑属三唑类抗真菌药, 抗菌谱较广, 对假丝酵母菌包括耐氟康唑的克柔假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌和白假丝酵母菌耐药菌株以及曲霉菌、隐球菌等均具抗菌活性。推荐用于治疗免疫功能减退患者进行性的、可能威胁生命的感染。其常见的不良反应为视觉障碍、皮疹及肝功能检验值异常等, 停药后症状消失。伏立康唑引起急性肝衰竭的发生率较低, 其肝毒性机制可能与个体特异性有关^[1], 也可能与慢性基础肝病有关^[2]。2017 年 5 月某院收治 1 例乙型肝炎病毒(HBV)携带者应用伏立康唑治疗鼻窦、颅内曲霉菌感染过程中出现急性肝衰竭的患者, 将其治疗过程进行总结, 以警示临床医务人员。

1 病历资料

1.1 病史 患者女性, 53 岁, 2017 年 3 月 22 日因“左侧头面部疼痛伴左眼失明 1 月余”入住该院神经内科。患者 1 个月前出现左侧头面部疼痛, 呈跳裂痛, 伴眼痛及左侧颞部以上面、眼、额部皮肤麻木不适, 于眼科门诊就诊, 双眼彩超未见异常, 头颈部脑血管磁共振成像(MRA)示双侧额叶亚急性脑梗塞、副鼻窦炎炎症。患者既往有糖尿病史 8 年, 自服降糖药物治疗, 血糖控制不佳。有 HBV 携带史, 具体不详。无吸烟及饮酒史, 无药物及食物过敏史, 无手术史, 家族史不详。

1.2 入院后检查 入院体格检查: 体温 37℃, 脉搏 72 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 120/72 mmHg。

神志清, 精神略差, 言语正常, 思维清晰, 左侧眼球突出, 右侧眼球略突出, 左眼眼睑下垂, 左眼结膜充血水肿、溢液, 左眼视力消失, 无光感, 左眼瞳孔散大固定, 直径约 4.5 mm, 对光反射(直接、间接)消失、左侧眼球固定, 左侧颞部以上面、眼、额部皮肤痛觉减退, 颈软, 四肢肌力肌张力正常, 双侧巴氏征未引出。双肺呼吸音粗, 肺底散在干湿啰音。心率 72 次/分, 律齐, 无杂音, 腹软, 肝脾未触及, 四肢无浮肿。实验室检查: 白细胞(WBC)计数 $16.2 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 83.81%, 血小板(PLT)计数 $178 \times 10^9/L$; 总胆红素(TBIL) $11.13 \mu\text{mol/L}$, 直接胆红素(DBIL) $2.57 \mu\text{mol/L}$, 间接胆红素(IBIL) $8.56 \mu\text{mol/L}$, 丙氨酸氨基转移酶(ALT) 22 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶(AST) 29 U/L, 碱性磷酸酶(ALP) 54 U/L; 乙型肝炎五项检查示乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)、乙型肝炎核心抗体(HBcAb)阳性, 丙型肝炎抗体(Anti-HCV)阴性。HBV DNA 定量为 6×10^6 IU/mL。肝脏超声检查: 肝脏大小形态正常, 被膜光整, 实质回声均, 未见明显异常。颅脑磁共振成像(MR)增强扫描示双侧额叶异常信号灶, 考虑感染病变可能性大, 副鼻窦炎。鼻窦 CT 扫描示双侧上颌窦、筛窦、蝶窦炎症。腹部超声检查未见异常。

1.3 诊疗过程 入院后请耳鼻喉科会诊, 给予硬纤维鼻内镜检查见左鼻腔充血, 中鼻甲、鼻中隔溃烂, 表面灰色坏死物附着, 取病变组织行病理检查示组织内查见霉菌, 考虑为曲霉菌可能性大。诊断为眶尖综合征: 鼻窦、颅内曲霉菌感染; 2 型糖尿病; 亚急

[收稿日期] 2017-07-27

[作者简介] 李双(1982-), 女(汉族), 山东省沂水县人, 主管药师, 主要从事抗感染药物的临床应用研究。

[通信作者] 李华彬 E-mail: 308721229@qq.com

性脑梗塞。于 3 月 27 日始给予伏立康唑粉针 200 mg 静脉滴注、q12 h(首日剂量加倍),重组人胰岛素注射液 10 u 皮下注射、q6h,甘露醇注射液 150 mL 静脉滴注、qd,注射用血栓通 0.3 g 静脉滴注、qd,低分子肝素钙 4 100 u 皮下注射、q12 h。用药第 13 天(4 月 8 日)肝功能检查示 ALT 56 U/L,AST 59 U/L,4 月 13 日患者诉胃部不适,加用奥美拉唑抑酸治疗。用药第 19 天(4 月 14 日)肝功能检查示 ALT 78 U/L,AST 79 U/L,两次检查除 ALT、AST 轻微升高外,其他未见异常。患者病情逐渐稳定,眼及面眶部疼痛减轻,血糖控制良好,于用药第 26 天(4 月 21 日)改为伏立康唑胶囊 200 mg 口服、q12 h,序贯抗真菌。用药第 32 天(4 月 27 日)患者 WBC 计数 $10.6 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 75.8%,PLT 计数 $210 \times 10^9/L$;TBIL $105.6 \mu\text{mol/L}$,DBIL $64.7 \mu\text{mol/L}$,IBIL $40.9 \mu\text{mol/L}$,ALT 596 U/L,AST 909 U/L,ALP 178 U/L。患者自觉眼及面眶部无疼痛,病情好转,自动出院。患者出院后继续口服伏立康唑 3 d,5 月 1 日患者出现意识模糊、答非所问、发呆等意识障碍,伴全身皮肤黄染,未诊治,意识障碍持续加重。5 月 5 日出现昏迷伴恶心呕吐,再次入院,实验室检查示 WBC 计数 $15.1 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 81.4%,PLT 计数 $356 \times 10^9/L$,TBIL $296 \mu\text{mol/L}$,DBIL $150.2 \mu\text{mol/L}$,IBIL $145.8 \mu\text{mol/L}$,ALT 552 U/L,AST 649 U/L,ALP 113 U/L。凝血酶原时间(PT)33.4 s,PT 活动度 23.85%,国际标准化比值(INR)2.67,血氨 $214 \mu\text{mol/L}$ 。肝脏超声检查:肝脏形态正常,体积不大,肝包膜欠光整,肝内回声光点增粗,回声增强,腹腔内探及不规则液性暗区,测深径 3.4 cm。腹部 CT 平扫检查:脾脏体积略增大,腹盆腔积液。诊断:急性肝衰竭。停用伏立康唑,给予保肝利胆、降血氨、补充凝血因子等对症治疗,入院第 2 天患者家属放弃治疗,自动出院。随访得知患者出院后第 2 天死亡。

2 讨论

本例患者入院时肝功能无明显异常,静脉滴注伏立康唑第 12 天和第 19 天肝功检查示除 ALT、AST 轻微升高外,其他未见异常。继续用药第 32 天肝功检查示 ALT 为参考值上限 14.9 倍,ALP 值轻度升高,为参考值上限 1.2 倍,两者比值 >5 ,TBIL 升高至 $105.6 \mu\text{mol/L}$,用药第 35 天,患者皮

肤黄染明显,胆红素水平进行性升高,TBIL 升高至 $296 \mu\text{mol/L}$, >10 倍参考值上限,PTA $<40\%$,血氨明显升高,有腹腔积液,符合急性肝衰竭诊断标准^[3],根据 2015 年版药物性肝损伤诊治指南^[4],该患者最后诊断:药物性肝损伤;肝细胞损伤型,急性。肝损害因果关系评价表(RUCAM)评分 6 分(很可能),严重程度 4 级。

伏立康唑引起急性肝衰竭的报道较少,蔡小军等^[5]报道 1 例患者应用伏立康唑后 ALT 从 41 U/L 升高至 562 U/L,何翠瑶等^[6]报道 1 例 2 个月患儿应用伏立康唑后 ALT 从 36 U/L 升高至 761 U/L,TBil 从 $1 \mu\text{mol/L}$ 升高至 $132.3 \mu\text{mol/L}$,本例患者情况与之相似。

伏立康唑所致肝损伤可能与个体特异性有关,伏立康唑主要在肝脏通过细胞色素 P450 同工酶 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4 代谢,其中 CYP2C19 是其主要代谢酶,但 CYP2C19 具有基因多态性,能使个体和种族间表现出不同的代谢能力,根据不同 CYP2C19 的基因型,可以将患者分为 CYP2C19 快代谢型、正常代谢型及慢代谢型^[1,7]。李国栋等^[8]报道一例 CYP2C19 慢代谢型患者使用伏立康唑后致肝损伤。如果患者本身为 CYP2C19 慢代谢型,可使伏立康唑蓄积致血药浓度升高。另外若合并使用上述三种酶的底物、诱导剂或抑制剂均可影响伏立康唑的血药浓度。该患者在 4 月 13 日曾联合应用奥美拉唑治疗 10 d,奥美拉唑是 CYP2C19 抑制剂,同时还是 CYP2C19 和 CYP3A4 底物,两者合用时,伏立康唑的 C_{max} 和 AUC 分别增高 15% 和 41%,Boyd 等^[9]报道 1 例额叶曲霉菌患者,给予伏立康唑 300 mg 口服 q8h(每日总剂量为 13.5 mg/kg)同时口服 40 mg 奥美拉唑,使伏立康唑达到目标治疗浓度(谷浓度达到 1.5 mg/L)。需要指出的是报道中患者伏立康唑的给药剂量要远大于该病例的给药剂量,与质子泵抑制剂联合用药后谷浓度也远小于伏立康唑的中毒浓度($>5.5 \text{ mg/L}$),张淑娟等^[10]研究表明合并使用质子泵抑制剂在是否发生肝毒性方面比较差异无统计学意义。该患者 4 月 23 日停止使用奥美拉唑后,4 月 27 日检查示严重肝损伤,5 月 5 日逐渐加重。由此推断应用奥美拉唑导致伏立康唑发生肝衰竭的概率不确切,该患者既往有 HBV 携带史,尽管平时无明显肝损伤,但其肝脏储备功能可能下降,导致伏立康唑代谢异常,出现严重的肝损伤。本病例的不足是未监测该患者的代谢基因类型以及伏立康唑的血

药浓度。

除以上药物原因外,该患者有 HBV 携带史,尽管用药前肝脏超声及肝功能实验室检查未见异常,但患者 HBV DNA 定量为 6×10^6 IU/mL,对外来的可能损害肝功能的因素极其敏感,应用伏立康唑可能加速 HBV 的复制,启动和激发机体的免疫反应,造成肝损伤,此时若加用抗病毒药物可能会改善患者的预后状态。此外,陈静等^[11]报道年龄 ≥ 50 岁、女性是药物性肝损伤的独立危险因素。年龄 ≥ 50 岁的患者的机体免疫力出现下降趋势,新陈代谢水平有所减慢,导致药物停留在体内的时间过长,进而出现肝损伤现象。该患者为女性,年龄为 53 岁,更易发展为急性肝衰竭,这可能与老年女性的肝脏组织修复能力受损更严重有关^[12]。同时患者有糖尿病病史,并且在序贯口服伏立康唑胶囊 5 d 后出现严重肝功能异常,患者肝损伤的发生是否与其病史及给药途径相关,作者并未查阅到相关的文献研究。本例患者在应用伏立康唑第 13 天和第 19 天时出现转氨酶轻微升高,可在加强监测的基础上继续用药,在第 32 天复查肝功能时已出现严重肝损伤,此时未及时停用药物并采取相应的对症处理措施,可能加重患者预后不佳的程度。本病例提示,对于既往有 HBV 携带史的女性患者,应用伏立康唑可能会加大肝功能受损的风险,因此,临床医生在用药前应对患者的乙型肝炎病情作全面的评估,必要时加用抗病毒药物。在使用伏立康唑的过程中,鉴于其药代动力学个体差异较大^[13-14],尤其是与对肝药酶 CYP2C19 有抑制作用的药物联合使用时,应监测患者的代谢基因类型以及伏立康唑的血药浓度^[7,15],密切监测患者的肝功能,一旦发现患者出现肝损伤症状和/或肝脏生化检测异常,应及时停药,并给予对症治疗。希望本病例能给临床医生予以警示,避免再次出现类似事件。同时,期待开展更多的伏立康唑肝毒性风险因素的研究,加强用药知情同意管理,促使医生和患者对药物性肝损伤保持警觉。

[参 考 文 献]

[1] Chu HY, Jain R, Xie H, et al. Voriconazole therapeutic drug

monitoring: retrospective cohort study of the relationship to clinical outcomes and adverse events[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13: 105.

- [2] Martinez MA, Vuppalanchi R, Fontana RJ, et al. Clinical and histologic features of azithromycin - induced liver injury[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(2): 369 - 376.
- [3] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(3): 177 - 183.
- [4] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中国病毒病杂志, 2015, 5(5): 321 - 341.
- [5] 蔡小军, 宋惠珠, 赵敏. 伏立康唑致严重肝损害 1 例[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(10): 795 - 796.
- [6] 何翠瑶, 刘成军, 贾运涛, 等. 氟康唑与伏立康唑相关婴儿急性肝衰竭[J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(1): 60 - 62.
- [7] Wang G, Lei H, Li Z, et al. The CYP2C19 ultra - rapid metabolizer genotype influences the pharmacokinetics of voriconazole in healthy male volunteers[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2009, 65(3): 281 - 285.
- [8] 李国栋, 刘震, 冯端浩. 伏立康唑致 CYP2C19 慢代谢型患者肝损害 1 例[J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21(9): 463 - 464.
- [9] Boyd NK, Zoellner CL, Swancutt MA, et al. Utilization of omeprazole to augment subtherapeutic voriconazole concentrations for treatment of *Aspergillus* infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(11): 6001 - 6002.
- [10] 张淑娟, 蔡然, 赖斌, 等. 伏立康唑肝毒性风险因素研究[J]. 河北医药, 2016, 38(4): 617 - 620.
- [11] 陈静, 李亚利, 梁欣, 等. 96 例药物性肝损伤临床特点分析及危险因素探讨[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(2): 19 - 23.
- [12] Medina - Caliz I, Robles - Diaz M, Garcia - Muñoz B, et al. Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug - induced liver injury[J]. J Hepatol, 2016, 65(3): 532 - 542.
- [13] 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.
- [14] Weiss J, Ten Hoevel MM, Burhenne J, et al. CYP2C19 genotype is a major factor contributing to the highly variable pharmacokinetics of voriconazole[J]. J Clin Pharmacol, 2009, 49(2): 196 - 204.
- [15] Pasqualotto AC, Xavier MO, Andreolla HF, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring: focus on safety[J]. Exper Opin Drug Saf, 2010, 9(1): 125 - 137.

(本文编辑:陈玉华)