

# 伏立康唑诱发药源性 谵妄 1 例

王幼妹 蔡静静

(中国人民解放军联勤保障部队第 909 医院/  
厦门大学附属东南医院药学科 福建漳州 363000)

**关键词** 伏立康唑;谵妄;血药浓度;药品不良反应

**中图分类号**:R978.5 **文献标识码**:B

**文章编号**:1005-0698(2020)05-0365-03

## 1 病例资料

患者,男,74 岁,身高 156 cm,体重 35 kg,体重指数(BMI)

---

**通讯作者**:蔡静静 Tel:(0596)2975697 E-mail bdwejj@163.com

14.38 kg·m<sup>-2</sup>,因“咳嗽伴胸闷、气促 10 余年,加重伴发热 1 月”于 2018 年 7 月 3 日被我院呼吸科收治入院。患者 1 个月前淋雨后出现畏寒、发热,最高体温 39℃;阵发性咳嗽,痰多,为白色黏液痰,黏稠不易咳出,伴胸闷、气促。起病后在当地医院就诊,诊断为“慢性阻塞性肺病急性加重期、肺部感染:曲霉菌不除外?”,给予亚胺培南等抗感染治疗 8 d,发热无缓解,近 5 d 出现腹胀、纳差。为求进一步诊治来我院就诊。2018 年 6 月 29 日当地医院痰培养:曲霉菌;烟曲霉 IgG 抗体定量检测:139 AU·ml<sup>-1</sup>;胸部 CT 示:慢支炎伴感染,两侧胸腔积液,肺气肿。7 月 3 日腹部 CT 示:两肺多发感染,双侧胸腔及心包腔少量积液,腹腔积液。实验室检查:白蛋白 29.6 g·L<sup>-1</sup>,ALT 21 U·L<sup>-1</sup>,AST 26 U·L<sup>-1</sup>,C 反应蛋白(CRP) 84.6 mg·L<sup>-1</sup>↑。入院诊断:慢性阻塞性肺病急性加重期,急性侵袭性肺曲霉病,Ⅱ型呼吸衰竭,低蛋白血症,腹腔积液。入院后给予注射用伏立康唑(辉瑞制药有限公司,批号:Z529601)400 mg+0.9%氯化钠注射液 250 ml,ivd,q12h(7 月 3~4 日),后调整剂量为 200 mg,ivd,q12h(7 月 4~6 日);注射用哌拉西林/他唑巴坦 4.5 mg,ivd,q8h(7 月 3~12 日)联合抗感染治疗。7 月 5 日患者诉凌晨出现幻觉,有幻视及幻听,兴奋、入睡困难。血气分析:pH 7.484↑,二氧化碳分压 46.0 mmHg↑,氧分压 73.1 mmHg↓。考虑:伏立康唑不良反应?二氧化碳潴留引起的肺性脑病?代谢性脑病?行动脉血气分析、电解质生化检查鉴别,同时遵精神科医师会诊意见,给予奥氮平片 1.25 mg qn 缓解谵妄。7 月 7 日患者感染症状较前明显好转,改为口服伏立康唑片(辉瑞制药有限公司,批号:00013766) 200 mg,po,q12h(7 月 7~12 日)继续治疗。当晚患者在无明显诱因下出现谵妄加重,查体不配合,神志、言语不清,无应答,瞳孔等大等圆,直径约 3 mm,对光反射灵敏。血气分析:pH 7.474↑,二氧化碳分压 35.6 mmHg↑,氧分压 76.8 mmHg。结合临床考虑为伏立康唑不良反应,继续给予奥氮平片 1.25 mg qn。7 月 11 日患者体温正常,神志清,对答切题,呼吸平稳,ALT 33 U·L<sup>-1</sup>,AST 43 U·L<sup>-1</sup>↑,CRP 21.9 mg·L<sup>-1</sup>↑。7 月 12 日检测伏立康唑血药浓度为 7.24 μg·ml<sup>-1</sup>,停用一剂伏立康唑片,并调整剂量为 100 mg,po,q12h。7 月 15 日复查伏立康唑血药浓度为 2.16 μg·ml<sup>-1</sup>,患者未再发生谵妄,停用奥氮平片。

## 2 讨论

### 2.1 患者出现谵妄的原因分析

2018 年 7 月 5 日患者凌晨出现幻觉,有幻视及幻听,兴奋、入睡困难的症状。血气分析:二氧化碳分压 46.0 mmHg↑、氧分压 73.1 mmHg↓。7 月 7 日晚间患者在无明显诱因下出现言语不清,四肢乱动,无法配合指令动作,查体:不配合,神志、言语不清,无应答。动脉血气分析:二氧化碳分压 35.6 mmHg、氧分压 76.8 mmHg。7 月 5~7 日,患者二氧化碳分压

逐渐下降至正常,但谵妄症状进行性加重无缓解,排除肺性脑病可能。查阅患者所用药品说明书,仅有伏立康唑说明书有“谵妄”不良反应的记载,其余药品均未查到谵妄、幻觉、言语不清等相关不良反应。戴志初等<sup>[1]</sup>报道,伏立康唑所致精神障碍的临床表现以谵妄状态、幻视幻听、情感亢奋多见(95.8%),平均用药后(3±2)d 出现。该患者在使用注射用伏立康唑的第 3 天出现谵妄,与文献报道相符。继续使用伏立康唑,并给予奥氮平片治疗,谵妄仍持续存在。伏立康唑片给予减量,血药浓度降至 2.16 μg·ml<sup>-1</sup>,谵妄未再发生。

按 Naranjo 评估量表对该患者进行评分,总分为 5 分,根据 Naranjo 评估量表评分标准“总分值 5~8 分,为很可能有关,即具有客观证据或定量检测结果支持”,提示伏立康唑与该例药源性谵妄关联性为“很可能有关”。

### 2.2 伏立康唑致谵妄的可能机制及发生概率

伏立康唑致精神障碍的具体机制目前尚不完全清楚,国外研究认为与伏立康唑在体内的血药浓度有关。因伏立康唑能通过血-脑脊液屏障,直接提高脑脊液的药物浓度,过高的血药浓度易引发精神症状。Boyd 等<sup>[2]</sup>研究表明,伏立康唑血药浓度大于 5.5 μg·ml<sup>-1</sup> 时精神症状发生率达 30%。一项分析显示,在伏立康唑血药浓度>5 μg·ml<sup>-1</sup> 的患者中,有 32% 的人出现幻觉,而血药浓度≤5 μg·ml<sup>-1</sup> 的患者中有 1.2%(*P*<0.01)<sup>[3]</sup>。Imhof 等<sup>[4]</sup>发现伏立康唑的谷浓度每增加 0.1 μg·ml<sup>-1</sup> 引起的神经不良事件的危险比为 2.27 [95% 置信区间(1.45,3.56),*P*<0.01]。该患者给药剂量大于说明书或指南推荐的用量,可能导致伏立康唑血药浓度过高。且该患者 74 岁,国外文献报道,按常规剂量应用伏立康唑,年龄较大的患者血药浓度比年龄较轻患者的血药浓度高 60%~90%<sup>[5]</sup>。患者 7 月 3 日检测血清白蛋白 29.6 g·L<sup>-1</sup>,存在低蛋白血症。多因素分析显示伏立康唑蛋白结合率与血浆蛋白浓度成正相关(*P*<0.001)<sup>[6]</sup>,低白蛋白血症可引起游离型伏立康唑浓度升高。

### 2.3 小结

综上,谵妄是一组表现为急性、一过性、广泛性的认知障碍,尤以意识障碍为主要特征。导致谵妄的原因很多,某些药物也可导致谵妄的发生。本例患者因曲霉菌感染使用伏立康唑抗感染治疗,用药后出现谵妄,临床排除其他原因后,考虑伏立康唑引起的谵妄,但是未及时审查患者用药剂量并予以监测血药浓度,继续使用原剂量,使患者谵妄未及时得到处理。提醒临床医生应严格根据药品说明书使用药品,出现药源性疾病时应及时减量或停药,必要时进行血药浓度监测。

## 参 考 文 献

- 戴志初,蔡绍曦,赵海金,等.伏立康唑致精神障碍的临床特征和危险因素分析[J].浙江临床医学,2012,14(4):393-396

- 2 Boyd AE, Modi S, Howard SJ, et al. Adverse reaction to voriconazole[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(8) :1241-1244
- 3 Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, et al. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56: 4793-4799
- 4 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
- 5 Jeu L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, et al. Voriconazole [J]. Clin Ther, 2003, 25(5) :1321-1281
- 6 Vanstraelen K, Wauters J, Vercammen I, et al. Impact of hypoalbuminemia on voriconazole pharmacokinetics in critically ill adult patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(11) : 6782-6789
- 7 肖桂荣,徐珽,吕晓菊. 遵循指南推广伏立康唑血浓度监测[J]. 中国合理用药探索, 2017, 14(2) :71-77

(2019-06-21 收稿 2020-03-31 修回)