

两性霉素 B 脂质体致 听力减退 1 例

游蓝 刘静 严郁 徐珽

(四川大学华西医院临床药学部 成都 610041)

关键词 两性霉素 B 脂质体;听力减退;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)06-0448-03

1 病例资料

患者女,51岁,身高150 cm,体重50 kg,2018年12月14日因“咳嗽咳痰2年,加重10余天”入院。患者既往诊断高血压10余年,规律口服苯磺酸氨氯地平片5 mg qd,血压控制良好。2016年患者诊断“急性重型再生障碍性贫血”,于2016年3月28日行女供母半相合异基因造血干细胞移植术,并长期服用复方环磷酰胺片、甲泼尼龙片、他克莫司胶囊。术后患者反复咳嗽、咳痰,偶有发热,多次于当地医院就诊,在某次治疗中因使用两性霉素 B(厂家、批号、用法用量均不详)后自觉听力减退,停药后约半年,自觉听力自行恢复,其间未行相关听力检查。2个月前患者因反复咳嗽、咳痰伴胸闷气紧于外院就诊,痰培养:铜绿假单胞菌,予抗细菌、抗真菌、预防病毒感染等治疗后,症状好转出院。10余天前患者再次出现上述症状,最高体温38.5℃,外院行抗感染治疗效果不佳后转入我院。入院体检:T 36.3℃,P 106次/min,R 21次/min,BP 118/76 mmHg;神志清楚,心、腹部检查无异常,双肺叩诊呈清音,双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音,双下肢中度水肿。实验室检查:WBC $8.79 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,N 62.5%,RBC $3.07 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$,Hb 71 g $\cdot L^{-1}$,Plt $221 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,红细胞沉降率 37.0 mm $\cdot h^{-1}$,降钙素原 0.06 ng $\cdot ml^{-1}$,ALT 14 U $\cdot L^{-1}$,AST 15 U $\cdot L^{-1}$,血肌酐(SCr) 30.0 $\mu mol \cdot$

通讯作者:徐珽 Tel:(028) 85422692 E-mail:tingx2009@163.com

L^{-1} ,血清胱抑素 C(CysC) $1.21 \text{ mg} \cdot L^{-1}$,血钾 $3.42 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ 。胸部 CT 示:右肺上叶尖段、后段及下叶背段多个薄壁空洞形成,最大约 $1.8 \text{ cm} \times 1.7 \text{ cm}$,局部内壁欠光滑,考虑感染性病变可能性大。诊断:①重度肺部感染(真菌+细菌);②慢性移植抗宿主病;③急性重型再生障碍性贫血;④异基因造血干细胞移植术后;⑤高血压病Ⅲ级(很高危)。

患者入院后,12月15日治疗方案:伏立康唑 200 mg , ivd, q12h(前24h使用剂量为 300 mg , ivd, q12h);复方环磷酰胺片 100 mg qd;甲泼尼龙片 4 mg qd;他克莫司胶囊 1 mg bid;苯磺酸氨氯地平片 5 mg qd;福多司坦片 400 mg qd;孟鲁司特钠片 10 mg qd;螺内酯片 20 mg bid;呋塞米片 20 mg bid。12月21日因抗感染效果不佳,停用伏立康唑,改用两性霉素 B 脂质体(上海新亚药业有限公司,批号:180601) 5 mg , ivd, qd, 未见明显不良反应,逐渐增加剂量。12月22日实验室检查:WBC $13.10 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 44.2% , Hb $81 \text{ g} \cdot L^{-1}$, RBC $3.41 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Plt $230 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, SCr $72.0 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$, CysC $1.85 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, 血钾 $4.25 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ 。12月24日两性霉素 B 脂质体加量至 40 mg , ivd, qd。12月25日,两性霉素 B 脂质体累计使用 77.5 mg 后,患者诉左耳听力正常,右耳听力较前明显减退,不伴耳鸣、眩晕、呕吐,与既往发生听力减退症状一致。由于患者经济状况差,自认为听力与上次减退情况相同、可自行恢复,拒绝做相关检查以评估听力减退情况。临床药师考虑为药品不良反应,建议停用两性霉素 B 脂质体,改用泊沙康唑抗真菌。医生采纳临床药师建议,当日停用两性霉素 B 脂质体,给予泊沙康唑口服混悬液 400 mg , po, qd。考虑患者咳黄痰,肺上闻及湿啰音,抗真菌效果不佳,可能合并细菌感染,加用哌拉西林钠/舒巴坦钠 3 g , ivd, q12h。12月24日,WBC $7.45 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 45.4% , Hb $80 \text{ g} \cdot L^{-1}$, RBC $3.41 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Plt $238 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, SCr $88.0 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$, CysC $1.88 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, 血钾 $4.08 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ 。12月28日患者肺功能检查示:肺功能轻度受损,咳嗽、咳痰较前减轻,双肺底部闻及少许湿啰音,总体病情稳定,带药出院。临床药师对患者进行出院随访,出院后1个月左右,患者自觉右耳听力恢复正常(未行相关检查),未觉任何不适。

2 讨论

2.1 听力减退不良反应的关联性分析评价

虽已有相关文献报道再生障碍性贫血可导致听力丧失,但一项对20例(40耳)再生障碍性贫血患者(Hb范围 $15 \sim 65 \text{ g} \cdot L^{-1}$, 平均 $33 \text{ g} \cdot L^{-1}$)的听力学研究显示,纯音测听正常者占70%,轻度下降者占5%,15%由于贫血严重、病程长,出现高频听力下降,另外10%呈感音性耳聋,考虑除了长期严重贫血外又反复大量输血(超过40000ml),表明内耳毛细胞对贫血耐受力较强,只有在长期严重贫血或因反复大量输血的情况下可能引发听力减退^[1]。Ogawa等^[2]研究显示,再生障碍性贫血患者的听力损伤特点为重度或完全听力丧失,且听力恢复预后差,损伤常为不可逆型。患者在接受两性霉素 B 脂质体治疗期间,未输注过血液、Hb 逐渐好转并保

持在 $80 \text{ g} \cdot L^{-1}$ 以上,且听力能自行恢复,病例特点与文献报道不相同,因此该患者听力减退不考虑为疾病所致。

临床药师分析患者本次住院期间听力减退前所使用药物,虽然呋塞米为常见耳毒性药物,但该药的耳毒性呈剂量依赖性,多见于大剂量静脉快速注射时^[3]。患者入院第1天起即给予常规剂量呋塞米片口服,至听力减退时,已使用11d,患者出院后直到听力恢复时仍持续使用,可以排除其造成患者听力减退的可能。其余药物均为患者长期服用或无耳毒性不良反应报道者,也不考虑为致患者听力减退的原因。

患者曾有使用两性霉素 B 后听力减退的不良反历史,停药约半年听力自行恢复,入院后再次使用两性霉素 B 脂质体,逐渐加量后右耳听力明显减退,停药约1个月听力恢复正常。综上,根据我国药品不良反应评价标准^[4],对患者进行药品不良反应关联性评价,患者本次听力减退很可能由两性霉素 B 脂质体引起。

2.2 两性霉素 B 致听力减退可能机制

两性霉素 B 引起耳毒性的报道极少见,目前国内尚无案例报道,国外仅报道两例个案。Das等^[5]首次报道,1例铂剂耐药的内脏利什曼病老年男性患者,使用两性霉素 B 脂质体 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 至第5天(累计剂量 750 mg)时出现双耳听力轻微下降,当天给予停药处理,至第10天时患者双耳听力完全丧失,给予泼尼松 $30 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗1周后,患者听力逐渐恢复,出院继续服用泼尼松1个月后,随访听力测试结果示患者已几乎完全恢复。Singh等^[6]报道了使用两性霉素 B 普通制剂引起可逆性耳毒性的案例,1例诊断为内脏利什曼病继发性嗜血性淋巴瘤组织细胞增生症的中年男性,使用两性霉素 B 普通制剂 $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 至累计剂量 500 mg 时,出现双耳听力减退伴耳鸣、眩晕,给予换药处理,6个月后随访患者听力恢复正常。

两性霉素 B 是一种多烯类抗真菌药物,其与真菌细胞膜上麦角固醇结合后形成微孔,可改变真菌细胞膜的通透性,导致细胞内物质外漏,从而发挥抗真菌作用,其抗菌谱广,常用于深部真菌感染治疗。两性霉素 B 不良反应大多为在治疗过程中出现不同程度的肾功能损害^[7],可能是由于两性霉素 B 收缩肾小球动脉引起血流量减少,导致肾小球滤过率降低,或与肾小管细胞膜上的类固醇结合形成孔隙,影响离子转运,引发肾功能障碍。目前,两性霉素 B 致耳毒性的机制尚不明确,但有证据表明,内耳在免疫、生化和功能上与肾脏密切相关,当药物影响肾小管离子转运系统时,就可能打破内耳离子平衡,导致内耳功能障碍,进一步引发听力损伤的不良反^[8]。

SCr 是目前肾功能损害评价的特异性指标,但其对肾功能损害程度的反映滞后于实际肾功能损害程度,CysC 则可以认为是反映肾功能特异且敏感的指标,可以用于监测早期肾损害^[9]。患者停用两性霉素 B 脂质体时,其 SCr $88.0 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$,约为入院时的3倍,CysC 水平持续上升,由 $1.21 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 升至 $1.88 \text{ mg} \cdot L^{-1}$,提示肾损害的存在。此外,研究表明,在肾脏疾病或已使用潜在耳毒性药物患者中使用呋

塞米,耳毒性发生风险更高^[10]。患者住院期间合并使用了两性霉素 B 脂质体与呋塞米,呋塞米能够抑制 Na-K-2Cl 共转运系统,在一定程度上加剧了内耳离子紊乱,这使得患者发生听力减退时两性霉素 B 脂质体累计使用剂量(77.5 mg)较报道案例中致耳毒性剂量少,造成了听力减退症状的早发,增加了耳毒性风险^[11, 12]。

2.3 听力减退的处置措施

两性霉素 B 致听力下降的不良反应极为少见,虽然其脂质体制剂通过剂型优化在一定程度上减轻了不良反应^[13],但现有报道显示两种制剂均可引发可逆的耳毒性事件,停药后可恢复。患者右耳听力下降后,医生采纳临床药师建议,及时停用两性霉素 B 脂质体,改用泊沙康唑抗真菌,患者出院 1 个月后,听力自行恢复正常,未觉任何不适。该病例提醒临床医务人员,对于使用两性霉素 B 任何剂型的患者,应警惕发生耳毒性事件的风险,用药期间密切监测患者是否出现眩晕、平衡失调、耳鸣、耳闷或听力减退,一旦出现临床症状,应及时停用两性霉素 B,必要时采取对症处理措施,避免引起不可逆损伤。目前,糖皮质激素常用于内耳功能障碍及突发性耳聋的初始治疗,在无用药禁忌时,可选择泼尼松、甲泼尼龙或地塞米松全身治疗,推荐疗程至少持续 14 d,若疗效欠佳,可改用鼓室激素注射作挽救性治疗,疗程持续 2~3 周^[14, 15]。

参 考 文 献

- 1 于宗洲,梁威,杨雪芹,等. 慢性再生障碍性贫血病人听力学研究[J]. 冶金医药情报, 1991,8(2):106-107
- 2 Ogawa K, Kanzaki J. Aplastic anemia and sudden sensorineural hearing loss[J]. Acta Otolaryngol Suppl, 1994,514: 85-88
- 3 Lanvers-Kaminsky C, Zehnhoff-Dinnesen AA, Parfitt R, et al. Drug-induced ototoxicity: Mechanisms, Pharmacogenetics, and protective strategies [J]. Clin Pharmacol Ther,

- 2017,101(4):491-500
- 4 管玫,钟光德,黄文志,等. 药品不良反应病例报告评价标准的探讨[J]. 中国药房, 2008,19(26):2054-2056
- 5 Das P, Kandel R, Sikka K, et al. Reversible ototoxicity: a rare adverse reaction of liposomal amphotericin-B used for the treatment of antimony-resistant visceral leishmaniasis in an elderly male[J]. Clin Med Insights Case Rep, 2014,7: 63-66
- 6 Singh PK, Sharma V. Ototoxicity, a rare but reversible adverse effect of a commonly used antimicrobial agent [J]. BMJ Case Rep, 2019,12(7):1-3
- 7 Laniado-Laborin R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity[J]. Rev Iberoam Micol, 2009,26(4):223-227
- 8 Cianfrone G, Pentangelo D, Cianfrone F, et al. Pharmacological drugs inducing ototoxicity, vestibular symptoms and tinnitus: a reasoned and updated guide[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2011,15(6):601-636
- 9 孙道萍,陈文明,孙忠亮,等. 血清胱抑素 C 在两性霉素 B 所致肾损害中检测的意义[J]. 中国病原生物学杂志, 2012,7(8):623-625
- 10 Gallagher KL, Jones JK. Furosemide-induced ototoxicity [J]. Ann Intern Med, 1979,91(5):744-745
- 11 Ding D, Liu H, Qi W, et al. Ototoxic effects and mechanisms of loop diuretics[J]. J Otol, 2016,11(4):145-156
- 12 康颂建,史永芝,曾兆麟. 袪利尿剂耳毒性机制研究进展[J]. 泰山医学院学报, 1999,20(1):79-82
- 13 孙秋艳,黄道秋,郭虎. 注射用两性霉素 B 致严重肝损伤 1 例[J]. 药物流行病学杂志, 2019,28(9):626-628
- 14 Hammill TL, Campbell KC. Protection for medication-induced hearing loss: the state of the science[J]. Int J Audiol, 2018,57(Sup4):S67-S75
- 15 管红霞,张志坚,江洋,等. 糖皮质激素治疗突发性聋的研究进展[J]. 中国医药导报, 2016,13(5):41-45

(2019-12-05 收稿 2020-04-02 修回)