

伏立康唑致神经系统不良反应的临床特征及低血钾和低血钠发生情况[△]

程林*,梁再明,刘取瑞,喻明洁,夏培元*(陆军军医大学第一附属医院药学部,重庆 400038)

中图分类号 R591.1;R969.3;R978.5

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2021)20-2520-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.20.14



摘要 目的:探讨伏立康唑致神经系统不良反应的临床特征及不良反应发生前的低血钾和低血钠发生情况。方法:回顾性分析2018年1月—2020年11月我院收治的411例使用伏立康唑治疗的患者资料,包括基本资料(性别、年龄、体质量、感染类型、基础疾病、致病真菌类型以及伏立康唑的给药方式、维持剂量、血药浓度等),发生神经系统不良反应患者的基本情况(性别、年龄、感染类型、基础疾病、联合用药情况、发生时间、临床表现等)及其发生神经系统不良反应前3天内的血钾、血钠和肝功能指标[谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素、直接胆红素]水平,并分析神经系统不良反应与伏立康唑谷浓度、血钾、血钠水平的关系。结果:411例患者中,有31例患者(7.54%)出现了神经系统不良反应,男性患者占比(64.52%)高于女性(35.48%),以50岁及以上人群(74.20%)为主,肺部感染(96.77%)为主要感染类型。在31例发生神经系统不良反应的患者中,有26例患者(83.87%)为给药1~7 d后出现神经系统不良反应;30例患者(96.77%)为静脉滴注给药。伏立康唑谷浓度 $>5.0 \mu\text{g/mL}$ 患者(8.99%)的神经系统不良反应发生率显著高于谷浓度 $\leq 5.0 \mu\text{g/mL}$ 患者(3.42%, $\chi^2=4.91, P=0.027$)。临床表现主要为幻觉(32.35%)、烦躁(32.35%)、睡眠差(17.65%)等。在30例检测相关指标的患者发生神经系统不良反应的前3天内,有16例患者(53.33%)出现低血钾,12例患者(40.00%)出现低血钠,均显著高于未发生神经系统不良反应患者的低血钾发生率(24.74%, $P=0.001$)和低血钠发生率(12.89%, $P<0.001$);分别有8、10、7、13、7、10例患者出现ALT、AST、ALP、 γ -GT、总胆红素和直接胆红素升高。31例发生神经系统不良反应的患者经减少剂量或停用伏立康唑后,其相关症状均减轻或消失。结论:伏立康唑致神经系统不良反应多发生在给药后1~7 d,以静脉滴注给药为主,多发生于男性和50岁及以上人群;神经系统不良反应的发生可能与伏立康唑谷浓度有关,且神经系统不良反应发生前大多数患者出现了低血钾或低血钠。

关键词 伏立康唑;神经系统不良反应;谷浓度;低血钾;低血钠

Clinical Characteristics of Voriconazole-induced Neurological ADR and the Occurrence of Hypokalemia and Hyponatremia

CHENG Lin, LIANG Zaiming, LIU Zhirui, YU Mingjie, XIA Peiyuan (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the clinical characteristics of voriconazole-induced neurological ADR and the occurrence of hypokalemia and hyponatremia before ADR. METHODS: The medical records of 411 patients receiving voriconazole therapy, who admitted to our hospital from January 2018 to November 2020, were retrospectively analyzed. The general information of all patients, including sex, age, body weight, type of infection, underlying disease, type of pathogenic fungal infection and administration route of voriconazole, maintenance dose, blood drug concentration, were collected. The basic information of patients with neurological ADR, including sex, age, types of infection, underlying disease, drug combination, occurrence time and clinical manifestations, were collected. The levels of blood potassium, blood sodium and liver function indexes (ALT, AST, γ -GT, ALP, total bilirubin, direct bilirubin) within 3 days before the neurological ADR were also collected. The relationship of neurological ADR with voriconazole trough concentration, blood potassium and blood sodium levels was analyzed. RESULTS: Among 411 patients, 31 (7.54%) patients suffered from neurological ADR, which were higher in male (64.52%) than in female (35.48%), mainly in patients aged 50 and over (74.20%). The major infection type was lung infection (96.77%). Among 31 patients with neurological ADR, 26 patients suffered from neurological ADR after 1-7 days after voriconazole administration, accounting for 83.87%. Thirty patients received intravenous drip, accounting for 96.77%. The incidence of neurological ADR in patients with voriconazole trough concentration $>5.0 \mu\text{g/mL}$ (8.99%) was significantly higher than that in patients with trough concentration $\leq 5.0 \mu\text{g/mL}$ (3.42%, $\chi^2=4.91, P=0.027$). The clinical manifestations of the patients were mainly hallucinations (32.35%), irritability (32.35%) and poor sleep (17.65%), etc. Within 3 days before 30 patients, receiving related indexes test, suffered from neurological ADR, 16 patients (53.33%) had hypokalemia and 12 patients (40.00%)

[△] 基金项目:重庆市重点产业共性关键技术创新专项(No. cstc2015zdcy-ztxx120005);重庆市科卫联合医学科研项目(No.2021M-SXM218)

* 主管药师,硕士。研究方向:抗菌药物的治疗监测。电话:023-68766797。E-mail:cheng7zhu@163.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床耐药细菌感染机制及其抗感染药物的药理学与治疗学。电话:023-68766773。E-mail:py_xia2013@163.com

had hyponatremia, which were significantly higher than the incidence of hypokalemia (24.74%, $P=0.001$) and hyponatremia (12.89%, $P<0.001$) in those without neurological ADR. There were 8, 10, 7, 13, 7 and 10 patients with ALT, AST, ALP, γ -GT, total bilirubin and direct bilirubin increased. In 31 patients with neurological ADR, the neurological ADR were relieved or disappeared after reducing the dosage or discontinuing voriconazole. CONCLUSIONS: The neurological ADR of voriconazole mostly occurs 1-7 days after voriconazole administration, mainly by intravenous drip, mostly in male and people aged 50 and over. The occurrence of neurological ADR may be related to trough concentration of voriconazole, and most patients suffer from hypokalemia or hyponatremia before the occurrence of ADR.

KEYWORDS Voriconazole; Neurological ADR; Trough concentration; Hypokalemia; Hyponatremia

伏立康唑属于三唑类抗真菌药物,是临床治疗侵袭性曲霉和念珠菌感染的首选药物^[1]。该药的体内代谢呈非线性药动学特征,且相同剂量下不同患者谷浓度的个体差异较大^[2-3]。有研究指出,伏立康唑治疗窗窄,中国人群的有效治疗浓度为0.5~5.0 $\mu\text{g/mL}$;同时当血药浓度高于5.0 $\mu\text{g/mL}$ 时,患者的不良反应发生率有所增加^[4]。伏立康唑常见的相关不良反应包括肝功能损害、胃肠道反应、神经系统毒性、视力损害和皮疹等^[5]。值得注意的是,该药致神经系统不良反应尚缺乏相关实验室监测指标,一旦发生,只有减少剂量或者停药。这将严重影响药物治疗的有效性。伏立康唑致神经系统不良反应的机制也尚不清楚,有研究认为可能与该药谷浓度有关^[6-7]。因此,考虑到伏立康唑治疗的有效性和安全性,有必要对其进行治疗药物监测。

目前,伏立康唑血药浓度的检测方法主要为液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)^[8],但该方法对仪器、设备的要求较高,需要专职人员进行操作且费时,故大多数基层医疗机构尚缺乏开展伏立康唑治疗药物监测的条件。因此,寻找伏立康唑致神经系统不良反应发生前的常规预警指标就显得尤为重要。本课题组的前期研究显示,伏立康唑可导致电解质紊乱,用药早期(1~5 d)即可引发患者低血钾和低血钠,且发生率较高(低血钾为30%左右,低血钠为15%左右)^[9],而低血钾和低血钠可导致神经系统损害的发生^[10]。为此,除关注患者基本情况和伏立康唑谷浓度外,本研究还探讨了伏立康唑致神经系统不良反应的临床特征以及发生前患者的低血钾和低血钠情况,旨在寻找该不良反应发生前是否存在其他临床常规指标的改变,为尚未开展相关治疗药物监测的医疗机构及其安全使用伏立康唑提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准包括:(1)使用伏立康唑并行伏立康唑血药浓度监测的住院患者;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)病例资料可获得;(4)神经系统不良反应由伏立康唑所致。

排除标准包括:(1)接受伏立康唑治疗前已有神经系统不良反应发生者;(2)不能明确神经系统不良反应与伏立康唑相关者;(3)伏立康唑治疗前已出现低血钾或低血钠者。

1.2 资料来源

收集2018年1月—2020年11月我院收治的411例

使用伏立康唑治疗的患者的资料。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,批件号为KY2019131。

1.3 用药方法

所有患者均静脉滴注注射用伏立康唑(比利时Pfizer Europe MA EEIG公司,注册证号H20181102,规格200 mg)负荷剂量6 mg/kg,并以4 mg/kg维持静脉滴注,每日2次;或者序贯口服伏立康唑片(英国Pfizer Limited公司,注册证号H20150052,规格200 mg)200 mg,每日2次。

1.4 伏立康唑谷浓度检测

用药3 d待血药浓度达稳态后,于下次给药前30 min时,使用抗凝管收集患者静脉血3~5 mL,以13 000 r/min离心5 min。取上层血浆10 μL ,加入50 $\mu\text{g/mL}$ 酮康唑(内标)甲醇溶液10 μL ,混匀,加入甲醇990 μL ,以13 000 r/min离心5 min后,取上清液10 μL ,再以13 000 r/min离心5 min,取上清液2 μL 。采用本课题组前期建立的LC-MS/MS法检测患者体内伏立康唑的谷浓度^[9]。检测仪器为SIL-30AC型高效液相色谱仪(日本Shimadzu公司)、QTRAP 5500型质谱仪(美国AB Sciex公司);伏立康唑对照品(批号100862-200701,供含量测定用)购自中国食品药品检定研究院;方法学考察内容见文献[8]。

1.5 观察指标

1.5.1 所有患者的基本资料 上述资料包括性别、年龄、体质量、感染类型、基础疾病、致病真菌类型以及伏立康唑的给药方式、维持剂量、谷浓度等。

1.5.2 发生神经系统不良反应患者的基本情况 上述资料包括性别、年龄、感染类型、基础疾病、联合用药情况、发生时间、临床表现等。

1.5.3 血钾、血钠、肝功能指标 检测发生神经系统不良反应时患者的血钾、血钠、肝功能指标水平。低血钾的诊断标准为血钾 <3.5 mmol/L,其中轻度为血钾3.0~3.5 mmol/L、中度为血钾2.5~ <3.0 mmol/L、重度为血钾 <2.5 mmol/L;低血钠的诊断标准为血钠 <135 mmol/L,其中轻度为血钠130~135 mmol/L、中度为血钠125~ <130 mmol/L、重度为血钠 <125 mmol/L^[11]。肝功能指标包括谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素、直接胆红素。上述所有数据均由我院检验科提供。

1.5.4 转归 观察发生神经系统不良反应患者的转归

情况。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 纳入患者的基本资料

411例患者中,男性占比(57.42%)高于女性(42.58%),平均年龄(57.1±9.4)岁,平均体质量(60.6±11.3)kg,感染类型以肺部感染(86.13%)为主,基础疾病主要为高血压(36.01%)、白血病(21.65%)、糖尿病(18.73%),感染真菌以曲霉菌(41.61%)为主,静脉滴注(86.37%)为主要给药方式,伏立康唑维持剂量为200~300 mg,谷浓度为0.4~15.5 $\mu\text{g/mL}$,平均谷浓度为(3.71±2.58) $\mu\text{g/mL}$ 。纳入患者的基本资料见表1(因同一患者同时合并有多种基础疾病,故表中基础疾病的总例数不等于411)。

表1 纳入患者的基本资料

Tab 1 Basic characteristics of included patients

指标	患者数,例(%)	指标	患者数,例(%)
性别		致病真菌类型	
男性	236(57.42)	曲霉菌	171(41.61)
女性	175(42.58)	光滑假丝酵母菌	26(6.33)
年龄,岁		白色念珠菌	15(3.65)
<60	230(55.96)	热带念珠菌	9(2.19)
≥60	181(44.04)	拟平滑假丝酵母菌	4(0.97)
感染类型		克柔念珠菌	3(0.73)
肺部感染	354(86.13)	高里氏念珠菌	2(0.49)
粒细胞缺乏伴感染	28(6.81)	其他	181(44.03)
其他	29(7.06)	给药方式	
基础疾病		静脉滴注	355(86.37)
高血压	148(36.01)	口服	56(13.63)
白血病	89(21.65)	谷浓度, $\mu\text{g/mL}$	
糖尿病	77(18.73)	<0.5	40(9.73)
肾移植	47(11.44)	0.5~5.0	282(68.61)
冠状动脉粥样硬化性心脏病	40(9.73)	>5.0	89(21.65)
其他	11(2.68)		

注:感染类型中的“其他”指腹腔感染或其他部位感染;基础疾病中的“其他”指肝移植或者肿瘤;真菌中的“其他”包括70例检出真菌但未明确真菌类型和111例未检出真菌的患者

Note: other types of infections refer to abdominal cavity infections or infections of other sites; other underlying diseases refer to liver transplantation or tumors; other types of fungi refer to 70 cases of unidentified fungi and 111 cases of undetected fungi

2.2 纳入患者的神经系统不良反应发生情况

2.2.1 基本资料 411例患者中,有31例(7.54%)出现了神经系统不良反应。男性占比(64.52%)高于女性(35.48%);年龄25~103岁,50岁及以上人群(74.20%)的占比较高;感染类型以肺部感染(96.77%)为主。发生神经系统不良反应患者的基本资料见表2。

2.2.2 基础疾病 在31例发生神经系统不良反应的患者中,有13例为血液系统肿瘤伴感染(其中6例急性髓细胞白血病、1例非霍奇金淋巴瘤、1例霍奇金淋巴瘤、2例急性淋巴细胞白血病、1例自然杀伤细胞淋巴瘤、

表2 发生神经系统不良反应患者的基本资料

Tab 2 Basic characteristics of patients undergoing neurological ADR

指标	例数	占比, %
性别,例		
男性	20	64.52
女性	11	35.48
年龄,岁		
<40	4	12.90
40~49	4	12.90
50~59	8	25.81
≥60	15	48.39
感染类型		
肺部感染	30	96.77
粒细胞缺乏伴感染	1	3.23

2例多发性骨髓瘤),10例为重症肺炎,3例为慢性阻塞性肺疾病急性加重期,2例为肺癌,1例为骨髓增生异常综合征化疗后重度骨髓抑制,1例为慢性肾衰竭急性加重期,1例为肺源性心脏病合并肺性脑病和2型呼吸衰竭。

2.2.3 联合使用质子泵抑制剂情况 质子泵抑制剂中的奥美拉唑属于细胞色素P₄₅₀家族(CYP)2C19的抑制剂,会影响伏立康唑的谷浓度^[12]。在31例发生神经系统不良反应的患者中,有3例患者联合使用了肝药酶CYP2C19抑制剂奥美拉唑。

2.2.4 神经系统不良反应的临床特征 使用伏立康唑1、2、3、4 d后各有5例,5 d后有3例,6 d后有2例,7 d后有1例,8 d后有2例,10 d后有3例患者出现不良反应。在使用伏立康唑3~10 d后出现不良反应的21例患者中,有2例患者无法获得不良反应发生时的谷浓度。在有血药浓度数据的19例患者中,有8例患者的伏立康唑谷浓度为5.5~10.3 $\mu\text{g/mL}$,平均(7.14±1.82) $\mu\text{g/mL}$,维持剂量为200~300 mg,给药方式均为静脉滴注;其余11例患者的伏立康唑谷浓度为0.6~4.9 $\mu\text{g/mL}$,平均(2.89±1.26) $\mu\text{g/mL}$,维持剂量180~270 mg,给药方式均为静脉滴注。31例患者的临床表现主要为幻觉、烦躁、睡眠差等。伏立康唑谷浓度>5.0 $\mu\text{g/mL}$ 患者的神经系统不良反应发生率为8.99%(8/89)显著高于谷浓度≤5.0 $\mu\text{g/mL}$ 患者的3.42%(11/322)($\chi^2=4.91, P=0.027$)。神经系统不良反应的临床特征见表3(表中,有10例患者在使用伏立康唑后1、2 d发生了相关不良反应,尚未对其进行血药浓度监测,故未有谷浓度数据,且另有2例患者无法获得不良反应发生时的谷浓度,故谷浓度例次为19;此外,因同一患者同时合并有多种临床表现,故临床表现的总例数不等于31)。

2.3 患者血钾、血钠、肝功能指标的检测情况

在31例患者发生神经系统不良反应的前3天内,有30例患者检测了血钾、血钠和肝功能指标水平,共有23例(76.67%)出现低血钾和或低血钠。这23例患者中,有16例患者(53.33%)出现低血钾,包括13例(43.33%)

表3 神经系统不良反应的临床特征

指标	例次/例数	占比,%
谷浓度, $\mu\text{g/mL}$		
0~0.5	0	0
>0.5~1	1	5.26
>1~2	3	15.79
>2~3	3	15.79
>3~4	4	21.05
>4~5	0	0
>5	8	42.11
发生时间		
用药后1~3 d	15	48.39
用药后4~7 d	11	35.48
用药后 \geq 8 d	5	16.13
临床表现		
幻觉	11	32.35
烦躁	11	32.35
睡眠差	6	17.65
精神亢奋	2	5.88
精神差	2	5.88
恐惧/焦虑	2	5.88

轻度低血钾、3例(10.00%)中度低血钾;有12例患者(40.00%)出现低血钠,包括10例(33.33%)轻度低血钠、2例(6.67%)中度低血钠;有5例患者(16.67%)同时出现低血钾和低血钠。分别有8、10、7、13、7、10例患者出现ALT、AST、ALP、 γ -GT、总胆红素和直接胆红素升高。结果见表4、图1。

表4 神经系统不良反应发生前3天内患者的血钾、血钠及肝功能水平

Tab 4 Blood potassium, blood sodium and liver function levels of patients within 3 days before the occurrence of neurological ADR

指标	结果($\bar{x}\pm s$)	数据范围	低于正常值下限患者例数	高于正常值上限患者例数
血钾, mmol/L	3.66 \pm 0.54	2.66~4.95	21	0
血钠, mmol/L	137.16 \pm 4.46	123.30~144.40	17	0
ALT, U/L	36.31 \pm 42.03	3.30~195.40	0	8
AST, U/L	44.41 \pm 41.91	6.10~164.70	0	10
ALP, U/L	152.87 \pm 207.44	34.00~994.00	0	7
γ -GT, U/L	107.02 \pm 143.00	9.00~616.00	0	13
总胆红素, $\mu\text{mol/L}$	18.82 \pm 14.64	6.00~65.90	0	7
直接胆红素, $\mu\text{mol/L}$	7.02 \pm 8.08	1.30~39.20	0	10

2.4 发生神经系统不良反应与未发生神经系统不良反应患者的低血钠、低血钾发生率比较

在未发生神经系统不良反应的380例患者中,有94例患者(24.74%)出现低血钾、49例患者(12.89%)出现低血钠,均显著低于发生神经系统不良反应患者的低血钾发生率(53.33%, $\chi^2=11.58, P=0.001$)和低血钠发生率(40.00%, $\chi^2=16.13, P<0.001$)。

2.5 患者的转归情况

31例发生神经系统不良反应的患者经减少剂量或

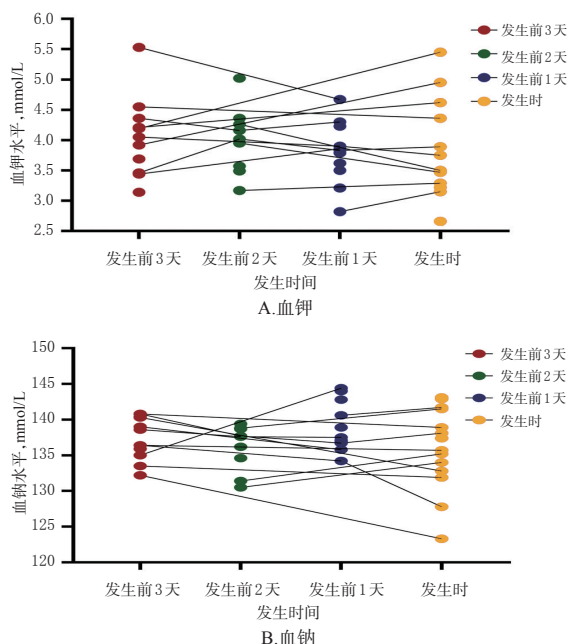


图1 神经系统不良反应发生前3天内患者血钾和血钠水平的折线图

Fig 1 Line charts of blood potassium, blood sodium levels of patients within 3 days before the occurrence of neurological ADR

停用伏立康唑后,其相关症状均减轻或消失。

3 讨论

神经系统不良反应是伏立康唑的常见不良反应,发生率为10%~30%^[6,13]。本研究中,伏立康唑致神经系统不良反应的发生率为7.54%,低于上述文献结果,这可能与本研究选取的采用伏立康唑治疗的患者存在多种基础疾病有关。伏立康唑主要在肝脏代谢,可致肝功能损害、升高伏立康唑谷浓度,进而引发一系列不良反应^[3,5,7,14]。为此,本研究观察了发生神经系统不良反应患者的肝功能水平,结果显示,在检测了血钾、血钠和肝功能指标水平的30例患者中,有部分患者的肝功能指标出现异常。

有研究显示,当伏立康唑谷浓度 $\geq 5.5 \mu\text{g/mL}$ 时,患者神经系统不良反应发生率为谷浓度 $< 5.0 \mu\text{g/mL}$ 者的2.7倍;当伏立康唑谷浓度 $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ 时,患者的神经系统不良反应发生率为谷浓度 $< 4 \mu\text{g/mL}$ 者的5倍^[14]。本研究中,当伏立康唑谷浓度 $> 5.0 \mu\text{g/mL}$ 时,患者的神经系统不良反应发生率为8.99%;当伏立康唑谷浓度 $\leq 5.0 \mu\text{g/mL}$ 时,患者的神经系统不良反应发生率为3.42%,提示伏立康唑谷浓度可能与神经系统不良反应的发生有一定关系,与文献[14-15]报道一致。国内外虽已有多篇文献报道,伏立康唑的神经系统毒性可能与其谷浓度有关^[4,6-7,14-15],但基于中国人群的研究不多,且样本量均较小(100例以下)^[14]。本研究对我院411例使

用伏立康唑治疗的患者资料进行了回顾性分析,相较于以往研究,样本量更大。本研究表明,伏立康唑致神经系统不良反应以男性和50岁及以上人群为主,提示这类患者在使用伏立康唑时应注意观察神经系统不良反应的发生并及时调整给药剂量。伏立康唑给药后,神经系统不良反应出现时间较早,有20例患者(64.52%)的神经系统不良反应出现在给药后1~4 d,这与文献[14]报道一致,提示使用伏立康唑后应立即关注患者神经系统不良反应的发生情况并调整剂量,以降低不良反应的发生率。该不良反应的临床表现以烦躁、睡眠差、幻觉等症状为主,但也有患者出现精神差、焦虑和恐惧等症状,故应注意伏立康唑致神经系统不良反应临床表现的多样性。有研究认为,伏立康唑致神经系统不良反应症状可在停药1~3 d后消失,且无神经系统后遗症^[16]。本研究发现,患者在减少剂量或停用伏立康唑后,神经系统不良反应症状均有所减轻或消失。

低血钾和低血钠均可导致神经系统不良反应的发生,低血钾致神经系统不良反应的临床表现为精神萎靡、反应迟钝、嗜睡等,低血钠致神经系统不良反应的临床表现为困倦疲乏、烦躁不安等,这与本研究中伏立康唑致神经系统不良反应的临床表现一致。本研究中,有76.67%的患者(23/30)在发生神经系统不良反应的前3天内出现低血钾或低血钠,且发生率明显高于未发生神经系统不良反应患者的低血钾和低血钠发生率,提示患者使用伏立康唑后若发生低血钾和低血钠,应警惕由低血钾和低血钠引起的神经系统不良反应,并及时调整伏立康唑的给药剂量。

综上所述,伏立康唑致神经系统不良反应多发生在给药后1~7 d,以静脉滴注给药为主,多发生于男性和50岁及以上人群,神经系统不良反应的发生可能与伏立康唑谷浓度有关,且不良反应发生前大多数患者出现了低血钾或低血钠。因此,患者使用伏立康唑后若发生低血钾和低血钠,除临床常规的补充电解质外,还应及时调整伏立康唑的给药剂量,警惕后续神经系统不良反应的发生。本研究的局限性包括:(1)由于本研究为回顾性分析,且也并非机制研究,故伏立康唑致神经系统不良反应的机制尚不清楚,本课题组后续将基于动物模型开展伏立康唑致相关不良反应的机制研究;(2)本研究只考察了未发生神经系统不良反应和发生神经系统不良反应患者的低血钾和低血钠发生情况,而未考察两者疾病严重程度对电解质水平的影响(本研究中已排除了接受伏立康唑治疗前已出现低血钾或低血钠者),故后续将扩大样本量,进一步探讨多种因素对电解质的影响。

参考文献

[1] OREN I, PAUL M. Up to date epidemiology, diagnosis and management of invasive fungal infections[J]. Clin

Microbiol Infect, 2014, 20: 1-4.

- [2] ULLMANN A J, AGUADO J M, ARIKAN-AKDAGLI S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline[J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24: e1-e38.
- [3] CHENG L, XIANG R, LIU F, et al. Therapeutic drug monitoring and safety of voriconazole in elderly patients [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 78: 106078.
- [4] CHEN K, ZHANG X, KE X, et al. Individualized medication of voriconazole: a practice guideline of the division of therapeutic drug monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. Ther Drug Monit, 2018, 40(6): 663-674.
- [5] 程林, 翁邦碧, 向荣凤, 等. 老年肺部侵袭性真菌感染患者伏立康唑谷浓度与肝功能损伤的关系[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(19): 1944-1949.
- [6] 戴婷婷, 胡林, 李逃明, 等. 伏立康唑所致精神异常与其血浆谷浓度的相关性探讨[J]. 中国药学杂志, 2018, 53(5): 375-378.
- [7] 史长城, 李晴宇, 林能明. 伏立康唑血药浓度与临床疗效及安全性相关性的研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(4): 957-960.
- [8] 向荣凤, 尚圣兰, 熊丽蓉, 等. 液相色谱-串联质谱法测定人血浆中伏立康唑和伏立康唑氮氧化物浓度及其临床应用[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(15): 1478-1484.
- [9] 程林, 翁邦碧, 向荣凤, 等. 伏立康唑所致低血钾和低血钠及其与伏立康唑谷浓度的关系研究[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(13): 1350-1354.
- [10] 谢丹. 老年精神障碍患者低血钾68例临床护理[J]. 实用医技杂志, 2014, 21(7): 799-800.
- [11] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 987-990.
- [12] SHANG S L, CHENG L, LI X Y, et al. Effect of CYP2C19 polymorphism on the plasma voriconazole concentration and voriconazole-to-voriconazole-N-oxide concentration ratio in elderly patients[J]. Mycoses, 2020, 63(11): 1181-1190.
- [13] BENITEZ L L, CARVER P L. Adverse effects associated with long-term administration of azole antifungal agents[J]. Drugs, 2019, 79(8): 833-853.
- [14] JIN H, WANG T, FALCIONE B A, et al. Trough concentration of voriconazole and its relationship with efficacy and safety: a systematic review and meta-analysis[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(7): 1772-1785.
- [15] 许元宝, 方会慧, 夏泉, 等. 64例伏立康唑不良反应的回顾性分析[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(13): 1661-1664.
- [16] 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.

(收稿日期: 2021-05-12 修回日期: 2021-08-19)

(编辑: 陈宏)