

伐昔洛韦分散片致血液透析患者神经系统不良反应1例

陈 静, 成 华

首都医科大学附属北京潞河医院药学部 (北京 101149)

【摘要】 1例65岁的女性患者,因肺部感染于2022年3月30日入院。患者既往有糖尿病、高血压、陈旧性脑梗死病史8年,未遗留肢体活动、语言交流等障碍;慢性肾脏病5期,规律血透。对“增效联磺片”过敏。入院后给予莫西沙星和哌拉西林钠舒巴坦钠治疗肺部感染,4月5日因带状疱疹开始服用伐昔洛韦分散片和洛芬待因缓释片。4月8日出现言语不利,完善头颅CT与磁共振检查未见脑出血和新发脑梗死。4月9日症状加重,且出现认知障碍,嗜睡,考虑与伐昔洛韦相关。4月10日停用伐昔洛韦,行多次血液透析后患者神经系统症状好转出院。采用Naranjo不良反应因果关系评价量表进行关联性评价,该不良反应很可能为伐昔洛韦所致。伐昔洛韦的主要代谢产物浓度与其神经毒性有相关性。临床发生该不良反应时,首先需停用可疑药物,必要时可行腹膜透析或血液透促进药物的排泄。

【关键词】 伐昔洛韦; 血液透析; 神经系统; 药品不良反应

Neurologic adverse reactions caused by varaciclovir dispersible tablets in hemodialysis patients: a case report

Jing CHEN, Hua CHENG

Department of Pharmacy, Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing, 101149, China
Corresponding author: Hua CHENG, Email: blw_blw@126.com

【Abstract】 A female, 65 years old; patient was admitted to the hospital on March 30, 2022 due to topulmonary infection. The patient had a history of diabetes, hypertension, and old cerebral infarction for 8 years, and had no impairment in physical activity or language communication; she has a stage 5 chronic kidney disease with regular hemodialysis and is allergic to "synergistic sulfonate tablets". After admission, she was given moxifloxacin and piperacillin sodium and sulbactam sodium to treat pulmonary infection. On April 5, she started to take valaciclovir dispersive tablets and loprofendein sustained release tablets. On April 8, she developed speech impairment. Improved head CT and MRI examination showed no cerebral hemorrhage and new cerebral infarction. The symptoms worsened on April 9, and she developed cognitive impairment and drowsiness, which was considered to be related to valaciclovir. Valaciclovir was stopped on April 10, and the patient was discharged from hospital with improved neurological symptoms after multiple hemodialysis. According to the Naranjo Causality Evaluation Scale of adverse reactions, the association between this adverse

reaction and valaciclovir was evaluated as probable. The concentration of main metabolites of valaciclovir was correlated with its neurotoxicity. When this adverse reaction occurs clinically, the suspected drug should be stopped at first. If necessary, peritoneal dialysis or hemodialysis can promote the excretion of the drug.

【Keywords】 Varaciclovir; Hemodialysis; Neurologic; Adverse reactions

伐昔洛韦是阿昔洛韦的 L- 缬氨酸酯，口服后经肝脏代谢，迅速而广泛地转化为阿昔洛韦。临床使用中耐受性良好，最常见的不良反应是急性肾功能衰竭^[1]，另一个发生率较低但严重的不良反应是神经毒性，表现为意识混乱、嗜睡等^[2]。此不良反应的相关危险因素包括：高龄、高剂量、肾功能不全等^[10]。本文报道 1 例血液透析患者使用伐昔洛韦后发生神经系统不良反应的病例，供临床参考。本研究已获得患者知情同意。

1 病例资料

患者，女，65 岁，2d 前无明显诱因出现发热，体温最高 38℃，胸部 CT 示：左肺下叶感染；血常规：WBC $6.82 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，N 87.8%，C- 反应蛋白（C-reactive protein，CRP） $18.1 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 。予左氧氟沙星口服抗感染治疗 2 d 后效果欠佳。于 2022 年 3 月 30 日入住首都医科大学附属北京潞河医院肾内科。患者既往 2 型糖尿病病史 20 余年，合并糖尿病视网膜病变、糖尿病周围神经病变，使用精蛋白锌重组人胰岛素混合注射液早 10 U/晚 10 U，皮下注射；高血压病史 10 余年，最高血压 200/100 mmHg，口服硝苯地平控释片、卡维地洛、特拉唑嗪降压治疗；陈旧性脑梗死病史 8 年，未遗留肢体活动、语言交流等障碍；慢性肾脏病 5 期，规律血液透析（每周 3 次，每次 3.5 h）。对“增效联磺片”过敏。入院诊断：社区获得性肺炎，慢性肾脏病 5 期。

入院体检：T 36.8℃；实验室检查：WBC $4.50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，N 70.7%，CRP $117.6 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ；葡萄糖 $10.77 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ ，SCr $750 \text{ } \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ 。予莫西沙星 0.4 g，ivd，qd 抗感染治疗，效果欠佳。4 月 2 日，改为哌拉西林钠舒巴坦钠 2.5 g，ivd，q12 h，用至 4 月 8 日，患者体温降至正常后 48 h 停药。4 月 5 日患者左下肢疼痛，伴带状紫红色丘疱疹、水疱，皮肤科会诊诊断为带状疱疹。给予盐酸伐昔洛韦分散片（湖北科益药业股份有限

公司，批号：211004，规格：0.15 g）0.3 g，po，bid，洛芬待因缓释片（西南药业股份有限公司，批号：211125，规格：0.2 g）0.2 g，po，bid。4 月 8 日患者出现轻度言语不利，完善头颅 CT 与磁共振检查，未见脑出血和新发脑梗死。4 月 9 日患者言语不利较前加重，出现认知障碍、嗜睡。再次行头颅磁共振检查未见异常，考虑不排除与伐昔洛韦药物蓄积相关。4 月 10 日停用伐昔洛韦，继续服用洛芬待因缓释片对症治疗。4 月 12 日和 14 日，分别行 2 次血液透析联合血液灌流加速药物从体内清除，此后改为隔日血液透析。4 月 15 日，血常规：WBC $5.43 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，N 68.6%，CRP $5.21 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ；血生化：SCr $1048 \text{ } \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ 。患者认知改善，可正常交流，偶有嗜睡。4 月 20 日，患者神经系统症状好转出院。

2 讨论

2.1 不良反应的关联性评价

采用 Naranjo 不良反应因果关系评估量表^[3]进行伐昔洛韦的关联性评价：（1）伐昔洛韦说明书【不良反应】项下精神和神经系统可见眩晕、意识模糊、幻觉、构音困难、意识丧失等。且国内外既往有伐昔洛韦导致透析患者神经毒性的文献报道^[4-13]，+1 分。（2）该患者使用伐昔洛韦 3 d 后出现言语不利、认知障碍等神经系统不良反应，+2 分。（3）停用伐昔洛韦并进行血液透析联合血液灌流后，患者神经系统症状好转，语言功能恢复，+1 分。（4）该患者未在停药后重复使用伐昔洛韦，0 分。（5）药物因素：患者入院前长期使用硝苯地平控释片、卡维地洛、特拉唑嗪胶囊这 3 种降压药，未发生类似不良反应。莫西沙星在 4 月 2 日已停用，距离患者出现言语不利已过去 6 d，可排除莫西沙星。患者在 4 月 5 日—4 月 8 日合并使用的药物包括哌拉西林钠舒巴坦钠、伐昔洛韦和洛芬待因。哌拉西林钠舒巴坦钠说明书【不良反应】项下可见头痛、头晕，

烦躁、焦虑。文献报道神经系统不良反应也表现为言语不清、意识模糊^[14]。因此, 哌拉西林钠舒巴坦钠和伐昔洛韦均存在药物蓄积导致神经系统损害可能。洛芬待因缓释片住院期间一直持续使用至患者的神经系统症状好转, 中途未停药, 可排除该药的可能性。疾病因素: 患者既往有脑梗死病史, 但此次出现神经系统症状后, 多次影像学检查排除了新发脑梗死和脑出血等疾病因素; 病毒性脑炎患者常合并发热、头痛等症状^[15]且发生时间通常在出现皮肤症状后的7 d左右^[16], 该患者是在出现皮肤症状后的3 d发病, 且不伴有发热、头痛等症状, -1分。(6) 该患者未使用安慰剂, 0分。(7) 未测定血液和脑脊液中的药物浓度, 0分。(8) 4月8日患者出现言语不利症状后, 未停用伐昔洛韦, 4月9日言语不利症状进一步加重, +1分。(9) 未知该患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应, 0分。(10) 该患者出现言语不利、认知障碍、嗜睡等神经系统症状, +1分。总得分为5分, 提示该不良反应与伐昔洛韦的关联性评价结果为很可能, 即具有客观证据或定量检测结果支持。

采用Naranjo不良反应因果关系评估量表^[3]进行哌拉西林钠舒巴坦钠的关联性评价: (1) 哌拉西林钠舒巴坦钠说明书【不良反应】项下可见头痛、头晕、烦躁、焦虑, 文献报道神经系统损害主要表现为言语不清、意识模糊^[14], +1分。(2) 该患者出现言语不利、认知障碍等神经系统不良反应是在使用哌拉西林钠舒巴坦钠6 d后, +2分。(3) 停用哌拉西林钠舒巴坦钠后, 患者症状未减轻, 反而有加重, 0分。(4) 该患者未在停药后重复使用哌拉西林钠舒巴坦钠, 0分。(5) 药物因素: 患者合并用药中其他药物的影响均可排除, 而伐昔洛韦也可导致神经系统不良反应, 因此, 伐昔洛韦和哌拉西林钠舒巴坦钠均存在药物蓄积导致神经系统损害可能。疾病因素与前文中伐昔洛韦的评价结果相同, -1分。(6) 该患者未使用安慰剂, 0分。(7) 未测定血液和脑脊液中的药物浓度, 0分。(8) 4月8日患者出现言语不利症状后, 已停用哌拉西林钠舒巴坦钠, 但4月9日言语不利症状进一步加重, 0分。(9) 未知该患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应, 0分。(10) 该患者出现言语不利、认知障碍等神经系统症状, +1分。总得分为3分,

提示该不良反应与哌拉西林钠舒巴坦钠的关联性评价结果为可能, 即属于不能够被充分证实, 又不能够完全否定的情况。

综上所述, 评价该不良反应与伐昔洛韦的关联性为很可能, 但也不能排除哌拉西林钠舒巴坦钠的可能性。

2.2 可能的发生机制

伐昔洛韦导致神经系统不良反应的确切机制目前尚不确定^[10]。伐昔洛韦是阿昔洛韦的前药, 口服吸收后经肝脏迅速转化为阿昔洛韦, 主要以阿昔洛韦及其代谢产物9-羧甲氧基甲基鸟嘌呤(CMMG)经肾脏排泄。多数研究认为, 高龄、肾功能不全是伐昔洛韦导致神经系统不良反应的危险因素, 神经系统不良反应与给药剂量偏大, 药物在体内短暂蓄积有关^[4-10]。既往报道的伐昔洛韦导致神经毒性的给药日剂量最高3 g^[8], 最低0.5 g^[9], 国内文献的给药日剂量多为0.6 g^[4-6], 剂量相差较大, 但均发生了神经系统不良反应。国外文献报道的1个病例, 测定了血液和脑脊液中的药物浓度, 提示阿昔洛韦的神经毒性与血液/脑脊液中阿昔洛韦浓度的相关性尚不能建立^[11]。而Helldén等^[17-18]发现阿昔洛韦的主要代谢产物CMMG浓度与伐昔洛韦或阿昔洛韦导致的神经毒性有相关性, 可通过测定CMMG浓度来预测神经毒性。

2.3 不良反应的处理

目前对于该不良反应的处理措施, 首先需停用可疑药物, 且由于其相对分子质量小, 蛋白结合率低, 水溶性好, 容易经透析排出体外, 研究显示, 腹膜透析和血液透析均可以促进药物的排泄^[11-13], 经过一次3~4 h的标准血液透析, 阿昔洛韦血清药物浓度可降低57.9%, 联合血液灌流, 可使其血清浓度降低83.3%^[19], 均有助于神经系统功能的恢复。

2.4 小结

综上所述, 老年、肾功能不全以及透析的患者在使用伐昔洛韦等抗病毒药物期间, 应密切监护患者, 尤其是在抗病毒治疗开始的3 d左右, 患者如果出现定向障碍、意识模糊、幻觉、构音障碍等神经系统症状^[10]。应考虑到与该类药物相关, 及时停药。为了降低老年人、肾功能不全或透析患者使用该类药物期间的神经毒性, 可优先选择神经毒性和肾毒性相关文献报道较少的泛昔洛韦^[20]。

参考文献

- 1 Lam NN, Weir MA, Yao Z, et al. Risk of acute kidney injury from oral acyclovir: a population-based study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(5): 723-729. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.12.008.
- 2 Tilson HH, Engle CR, Andrews EB. Safety of acyclovir: a summary of the first 10 years experience[J]. *J Med Virol*, 1993, Suppl 1: 67-73. DOI: 10.1002/jmv.1890410513.
- 3 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245. DOI: 10.1038/clpt.1981.154.
- 4 王冬雪, 徐锋, 侯继秋. 伐昔洛韦片致血液透析患者脑病 1 例 [J]. *中国药物应用与监测*, 2019, 16(3): 181-182. [Wang DX, Xu F, Hou JQ. Encephalopathy caused by valaciclovir tablets in a hemodialysis patient[J]. *Chinese Journal of Drug Application and Monitoring*, 2019, 16(3): 181-182.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2019.03.015
- 5 唐晓霞, 朱雯雯, 陈大奎, 等. 伐昔洛韦片致老年血液透析患者严重精神异常 1 例 [J]. *药物流行病学杂志*, 2013, 22(9): 523-524. [Tang XX, Zhu WW, Chen DK, et al. Valaciclovir tablets induced severe mental abnormality in elderly hemodialysis patients[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2013, 22(9): 523-524.] DOI: CNKI:SUN:YWLX.0.2013-09-024.
- 6 吉俊, 王一梅, 沈子妍, 等. 伐昔洛韦致腹膜透析患者严重神经毒性一例 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(3): 218-219. [Ji J, Wang YM, Shen ZY, et al. Valaciclovir induced severe neurotoxicity in peritoneal dialysis patients [J]. *Chinese Journal of Nephrology*, 2018, 34(3): 218-219.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2018.03.010.
- 7 段小军, 谈平, 曾翠青. 伐昔洛韦片致血透患者严重精神神经异常 1 例及文献复习 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2017, 18(5): 442-443. [Duan XJ, Tan P, Zeng CQ. Severe psychoneurosis induced by varaciclovir tablets: a case report and literature review [J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology*, 2017, 18 (5): 442-443.] DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2017.05.024.
- 8 Thind GS, Roach R. A case of acyclovir neurotoxicity presenting with atypical cerebrospinal fluid findings[J]. *BMJ Case Rep*, 2017, 2017: bcr2017220372. DOI: 10.1136/bcr-2017-220372.
- 9 Singh NP, Shah HR, Aggarwal N, et al. Valacyclovir associated neurotoxicity in a patient on dialysis[J]. *Indian J Nephrol*, 2014, 24(2): 128-129. DOI: 10.4103/0971-4065.127915.
- 10 Brandariz-Nuñez D, Correas-Sanahuja M, Maya-Gallego S, et al. Neurotoxicity associated with acyclovir and valacyclovir: a systematic review of cases[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(4): 918-926. DOI: 10.1111/jcpt.13464.
- 11 Okada T, Nakao T, Matsumoto H, et al. Valacyclovir neurotoxicity in a patient with end-stage renal disease treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis[J]. *Clin Nephrol*, 2002, 58(2): 168-170. DOI: 10.5414/cnp58168.
- 12 Chowdhury MA, Derar N, Hasan S, et al. Acyclovir-induced neurotoxicity: a casereport and review of literature[J]. *Am J Ther*, 2016, 23(3): e941-e943. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000093.
- 13 Kambhampati G, Pakkivenkata U, Kazory A. Valacyclovir neurotoxicity can be effectively managed by hemodialysis[J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(3): e33. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03250.x.
- 14 郝玉玲, 平贯芳, 卢乙众. 注射用哌拉西林钠 / 舒巴坦钠不良反应影响因素 Logistic 回归分析 [J]. *河南科技大学学报 (医学版)*, 2019, 37(2): 142-145. [Xi YL, Ping GF, Lu YZ. Logistic regression analysis of influencing factors of adverse reactions of piperacillin sodium/sulbactam sodium for injection[J]. *Journal of Henan University of Science & Technology (Medical Science)*, 2019, 37(2): 142-145. DOI: 10.15926/j.cnki.issn1672-688x.2019.02.019.
- 15 Thomas S, Kaweh P, Alina S, et al. Varicella zoster virus infections in neurological patients: a clinical study[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 238. DOI: 10.1186/s12879-018-3137-2.
- 16 Rashid S, Briewa L, Mooney M, et al. Distinguishing acyclovir neurotoxicity from encephalomyelitis[J]. *J Intern Med*, 1993, 234(5): 507-511. DOI: 10.1111/j.1365-2796.1993.tb00785.x.
- 17 Helldén A, Lycke J, Vander T, et al. The aciclovir metabolite CMMG is detectable in the CSF of subjects with neuropsychiatric symptoms during aciclovir and valaciclovir treatment[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57(5): 945-949. DOI: 10.1093/jac/dkl067.
- 18 Lindström J, Helldén A, Lycke J, et al. An unexpectedly

- high occurrence of aciclovir- induced neuropsychiatric symptoms in patients treated for herpesvirus CNS infection: a prospective observational study[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74(12): 3565–3572. DOI: 10.1093/jac/dkz357.
- 19 Gallacher PJ, Phelan PJ. Effective clearance of aciclovir using hemodiafiltration in a patient with neurotoxicity[J]. *Artif Organs*, 2017, 41(5): 496–497. DOI: 10.1111/aor.12774.
- 20 Patel J, Hayes B, Bauler , et al. Neurologic acyclovir toxicity in the absence of kidney injury[J]. *J Emerg Med*, 2019, 57(2): e35–e39. DOI: 10.1016/j.jemermed.2019.03.050.

收稿日期: 2022年10月14日 修回日期: 2023年02月21日

本文编辑: 沈静怡 周璐敏