

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.23.027

临床药师参与1例侵袭性肺曲霉病个体化治疗分析*

徐文俊, 陆康生, 朱 华, 孙家艳, 李贤文[△]

(江苏省苏北人民医院·扬州大学临床医学院, 江苏 扬州 225001)

摘要:目的 探讨临床药师对侵袭性肺曲霉病的药学服务方法。方法 以1例侵袭性肺曲霉病患者的诊治过程为基础,从伏立康唑的血药浓度监测、CYP2C19代谢酶的基因多态性、药品不良反应等方面讨论临床药师对侵袭性肺曲霉病患者的药学服务。结果 临床药师参与评估患者状况,积极给予药学服务,取得较好疗效。结论 临床药师应发挥个体化精准用药干预作用,协助医师制订合理的抗真菌治疗方案,促进抗真菌药物的合理应用。

关键词:侵袭性肺曲霉病;血药浓度监测;遗传多态性;临床药师;药学服务

中图分类号:R969.3;R95

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)23-0085-03

Participation of the Clinical Pharmacist in the Individual Treatment of a Patient with Invasive Pulmonary Aspergillosis

XU Wenjun, LU Kangsheng, ZHU Hua, SUN Jiayan, LI Xianwen

(Northern Jiangsu People's Hospital, Clinical Medical School of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, China 225001)

Abstract: Objective To investigate the way to develop pharmaceutical care for a patient with invasive pulmonary aspergillosis. **Methods** Based on the diagnosis and treatment of a patient with invasive pulmonary aspergillosis, the pharmaceutical care of the clinical pharmacist for a patient with invasive pulmonary aspergillosis was investigated from the aspects of the blood concentration monitoring of voriconazole, gene polymorphism of CYP2C19 metabolizing enzyme and adverse drug reactions. **Results** The clinical pharmacist participated in the evaluation of the patient's condition and actively gave pharmaceutical care, which had good efficacy. **Conclusion** The clinical pharmacist can play an individualized and precise role in the drug intervention and assist physicians to formulate rational antifungal regimen, which can promote clinical rational application of antifungal drugs.

Key words: invasive pulmonary aspergillosis; blood concentration monitoring; genetic polymorphism; clinical pharmacist; pharmaceutical care

侵袭性肺曲霉病(IPA)的主要病原菌是烟曲霉、黄曲霉、土曲霉等^[1]。美国胸科协会(ATS)肺部真菌感染指南^[2]和美国感染病协会(IDSA)曲霉病诊治指南^[3]推荐,伏立康唑作为治疗IPA的首选用药。伏立康唑作为广谱三唑类抗真菌药物,体内呈非线性药代动力学特性,经CYP450酶代谢(CYP2C19酶为主,该酶具有遗传多态性,致伏立康唑血药浓度具有个体差异)。伏立康唑临床疗效及毒性反应与其暴露量相关,低暴露会导致临床疗效不佳,高暴露会增加药物毒性反应,如视觉障碍、转氨酶升高、中枢神经系统障碍等^[4]。本研究针对1例伏立康唑口服治疗效果不佳的侵袭性肺曲霉病患者,临床药师从血药浓度监测、基因型检测、药品不良反应等角度分析了整个药物治疗过程,以期达到最佳治疗效果,为侵袭性肺曲霉病的治疗累积经验。

1 临床资料

患者,女,69岁,反复咳嗽、咳痰5月,于2018年5月21日入院。既往有慢性胃炎史、高血压史30余年,5个月前曾因无明显诱因出现咳嗽、咳痰、发热(最高体温

38.7℃)伴畏寒、寒战入院。2018年1月15日胸部CT提示,两肺炎症,部分病灶空洞形成,考虑特异性感染可能。2018年1月9日,G试验614 pg/mL;2018年1月11日,痰培养提示,烟曲霉生长,临床医师给予“伏立康唑200 mg/q12 h, ivgtt”抗真菌治疗。患者此次入院前规律口服伏立康唑胶囊(四川美大康华康药业有限公司,国药准字H20080787,批号为1804031,规格为50 mg)每次200 mg,每日2次;抗真菌3个月余,近期咳嗽、咳痰较前加重,量多,痰液拉丝,难咳出,入院时(2018年5月21日)查胸部CT示,两肺感染,部分病灶较前吸收,两侧胸膜稍增厚。入院诊断为肺真菌感染、高血压、慢性胃炎。

患者入院后,临床医师结合其体征及近期肺部真菌感染病史,立即给予静脉滴注注射用伏立康唑(商品名威凡, Pfizer Limited, 进口药品注册证号H20150290,批号Z521501,规格为每支200 mg)200 mg,每12 h 1次。2018年5月21日,血常规示白细胞计数 $5.24 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比44.0%,血小板计数 $152 \times 10^9/L$;

*基金项目:江苏省2016年度院级科研课题[yzucms201632]。

第一作者:徐文俊,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)0514-87373416(电子信箱)xuwj1989@sina.com。

[△]通信作者:李贤文,男,大学本科,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)lixianwen@medmail.com.cn。

2018年5月22日,痰真菌培养阴性,涂片见霉菌,G试验小于10 pg/mL,GM试验0.25 pg/L。患者抗真菌已有一段时间,临床药师建议分别采集血样送伏立康唑血药浓度监测及CYP2C19代谢酶基因检测,2018年6月13日,临床医师及临床药师结合伏立康唑血药浓度(0.44 μg/mL)及基因检测结果(未检测到*2和*3突变基因)考虑疗效不佳原因可能与伏立康唑代谢较快和血药浓度降低有关,调整治疗方案,加大给药剂量为每次300 mg,每12 h 1次,2018年6月27日复查伏立康唑稳态血药浓度为4.37 μg/mL,达目标稳态浓度。2018年6月23日生化检验示,总胆红素22.3 μmol/L、丙氨酸氨基转移酶(ALT)495 U/L、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)764 U/L、r-碱性磷酸酶(r-ALP)799 U/L,2018年6月24日的血淀粉酶为592 U/L。临床药师建议积极评估疗效,监测肝肾功能,避免不良反应发生。2018年6月26日复查胸部CT示,两肺感染,较前大致相仿;经保肝治疗后,肝功能完全恢复正常;2018年7月1日,患者病情好转出院。

2 用药分析和药学监护

2.1 侵袭性肺曲霉病的药物治疗

美国感染病协会(IDSA)曲霉病诊治指南^[3]推荐伏立康唑作为治疗IPA的首选用药,替代治疗用药包括两性霉素B脂质体、艾沙康唑或两性霉素B其他脂质制剂;不建议将棘白菌素作为主要治疗用药,当唑类和多烯类禁用时,可使用棘白菌素(米卡芬净、卡泊芬净)治疗;对于强烈怀疑IPA的患者,指南建议在进行诊断性评估时,尽早开始抗真菌治疗;对于确诊为IPA的患者,可考虑伏立康唑联合棘白菌素类抗真菌治疗;建议IPA治疗疗程至少6~12周,疗程取决于机体免疫抑制程度及持续时间、病灶部位和病情改善情况等。

伏立康唑常规推荐剂量:成人及儿童,无论是静脉滴注还是口服给药,第1天均应给予负荷剂量,使血药浓度尽快达到稳态。静脉滴注为负荷剂量每次6 mg,维持剂量对于曲霉感染为每次4 mg,口服给药时负荷剂量为每次400 mg,维持剂量为每次200 mg,均为每12 h 1次。分析本例患者疗效不佳原因主要有伏立康唑口服稳态血药浓度未达治疗窗范围,CYP2C19酶基因型为快代谢型,曲霉菌产生耐药性,患者依从性差等。临床药师认为可对该患者进行伏立康唑血药浓度监测和CYP2C19基因型检测,必要时抗真菌药物可更换卡泊芬净治疗。

2.2 血药浓度监测与CYP2C19基因多态性

血药浓度监测通常用于治疗窗窄、毒性强、服药周期长、服药后个体差异大的药物^[5]。伏立康唑具有非线性药代动力学特征,药代动力学参数可受多种因素的影响,如性别、年龄、体质量、合并用药、CYP2C19基因多

态性等。伏立康唑的疗效与血药浓度具有明显相关性。PARK等^[6]研究发现,伏立康唑常规TDM组能降低因不良反应引起的药物治疗中断,提高侵袭性真菌感染的疗效,指南亦推荐对其进行血药浓度监测^[3]。国内外研究常推荐的伏立康唑有效血药浓度范围为1.0~5.5 μg/mL^[6]。

伏立康唑在体内主要经P450酶代谢(CYP2C19, CYP3A4及少量CYP2C9),CYP2C19为主要代谢酶,该酶的基因多态性导致了伏立康唑的血药浓度存在个体差异^[7]。CYP2C19有17种等位基因,慢代谢的突变基因为*2和*3,快代谢的突变基因为*17。根据体内代谢速率快慢可分为超快代谢型(*1/*17和*17/*17)、增强代谢型(*1/*1)、中间代谢型(*1/*2、*1/*3、*2/*17)、弱代谢型(*2/*2、*2/*3和*3/*3),亚洲人群中,弱代谢型检出率较高^[8]。WANG等^[9]研究表明,通过基因型检测可预测伏立康唑体内暴露水平,预测剂量调整方案,迅速获得预期的治疗范围浓度,对于初始剂量选择具有重要意义。

该患者诊断为侵袭性肺曲霉病,入院前常规口服伏立康唑,但疗效欠佳。常规进行伏立康唑血药浓度监测有利于对其进行个体化给药,避免浓度过低导致的疗效不佳及浓度过高导致的不良反应^[10-12]。入院后,考虑伏立康唑疗效不佳的原因可能为伏立康唑稳态谷浓度未达到有效治疗窗范围。临床药师建议进行血药浓度监测,测定稳态谷浓度为0.44 μg/mL,未达有效治疗窗(1.0~5.5 μg/mL)的下限值。临床药师认为疗效不佳可能与浓度不够有关,鉴于CYP2C19酶的遗传多态性特点,该患者CYP2C19基因型可能为快代谢型,可对其进行CYP2C19基因检测,结合血药浓度及基因型检测,进行个体化给药。基因检测结果提示,未发现*2和*3弱代谢基因,推测该患者的基因型可能为增强代谢型(*1/*1)或超快代谢型(*1/*17和*17/*17)。综合考虑伏立康唑血药浓度及基因检测数据,临床药师建议调整伏立康唑治疗方案,增加剂量为每次300 mg,每12 h 1次,静脉滴注,待血药浓度达稳态后再进行血药浓度监测,稳态谷浓度测定值为4.37 μg/mL,已达治疗窗范围,需关注患者肝肾功能检验指标及临床症状,避免浓度过高而导致不良反应发生。

2.3 不良反应

伏立康唑常见不良反应主要有视觉障碍、神经功能障碍、肝功能不全、发热、皮疹、恶心、呕吐、腹痛及呼吸功能紊乱等^[13]。伏立康唑药品不良反应发生率与血药浓度过高有相关性。付双双等^[14]对使用伏立康唑患者进行稳态谷浓度测定,认为血药浓度值大于4.80 μg/mL时,更易发生不良反应。伏立康唑稳态谷浓度与血清

ALP及AST和总胆红素升高有关^[15]。SUZUKI等^[4]研究伏立康唑稳态谷浓度低于4 μg/mL时会降低肝毒性。

该患者更改治疗方案(每次300 mg,每12 h 1次,静脉滴注)后,由2018年6月23日的生化检验可见,腹部CT提示胆囊结石,胰腺炎改变,提示存在肝功能损害及胰腺炎。临床药师认为该患者长期使用伏立康唑,肝功能损害可能与此有关,查阅文献未见有伏立康唑致胰腺炎发生的报道,继发的胰腺炎可能与胆囊结石有关,建议更换为卡泊芬净继续治疗,另建议积极对胰腺炎及肝功能损害进行对症治疗。

3 讨论

伏立康唑治疗侵袭性肺曲霉病疗效显著,具有非线性药代动力学特点,药代动力学参数影响因素较多,合理的血药浓度监测及基因检测对提高伏立康唑的疗效及减少不良反应有重要意义^[16]。伏立康唑血药浓度与其药效及不良反应密切相关,CYP2C19酶的基因多态性会影响其血药浓度。 $C_{min}/MIC > 1$ 或 $AUC/MIC > 25$ 时,伏立康唑的治疗有效率较高,两者可作为伏立康唑的PK/PD指标^[17]。该患者痰培养为烟曲霉,但无MIC值,该患者疗效欠佳也有可能存在曲霉菌的MIC迁移因素。临床药师建议加大伏立康唑给药剂量后,复查稳态谷浓度为4.37 μg/mL,生化指标提示肝功能受损。目前,关于治疗窗范围的上限尚无定论,日本指南推荐,为保证临床疗效,伏立康唑稳态谷浓度应维持在1~2 mg/L,当谷浓度超过4~5 mg/L时,应考虑为伏立康唑所致肝功能异常^[18]。

本例治疗过程中,临床药师积极配合临床医师制订并优化治疗方案,利用临床药学知识,充分发挥临床药学服务的作用,促进了抗真菌药物的合理应用,保障了患者用药的有效性、安全性和经济性。

参考文献:

- [1] 朱小敏,周新. 侵袭性肺曲霉病的诊断与治疗[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2005,4(4):316-320.
- [2] LIMPER AH, KNOX KS, SAROSI GA, et al. An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2011, 183(1):96-128.
- [3] PATTERSON TF, THOMPSON GR, DENNING DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clinical Infectious Diseases, 2016; ciw326.
- [4] SUZUKI Y, TOKIMATSU I, SATO Y, et al. Association of sustained high plasma trough concentration of voriconazole with the incidence of hepatotoxicity[J]. Clinica Chimica Acta, 2013, 424: 119-122.
- [5] BEGG EJ, BARCLAY ML, KIRKPATRICK CM. The therapeutic

monitoring of antimicrobial agents[J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2010, 52(S1):35-43.

- [6] 曲洪澜,郭丹丹,徐婷,等. CYP2C19基因多态性对血液病患者伏立康唑血药浓度的影响及血药浓度监测在侵袭性真菌病防治中的价值[J]. 中华血液学杂志,2018,39(3):202.
- [7] HOENIGL M, DUETTMMANN W, RAGGAM RB, et al. Potential factors for inadequate voriconazole plasma concentrations in intensive care unit patients and patients with hematological malignancies[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2013, 57(7): 3262-3267.
- [8] DESTA Z, ZHAO X, SHIN JG, et al. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism[J]. Clinical Pharmacokinetics, 2002, 41(12):913-958.
- [9] WANG T, ZHU H, SUN J, et al. Efficacy and safety of voriconazole and CYP2C19 polymorphism for optimised dosage regimens in patients with invasive fungal infections[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2014, 44(5):436-442.
- [10] GEIST MJ, EGERER G, BURHENNE J, et al. Steady-state pharmacokinetics and metabolism of voriconazole in patients[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2013, 68(11): 2592-2599.
- [11] DOLTON MJ, RAY JE, CHEN CA, et al. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2012, 56(9): 4793-4799.
- [12] THOMPSON GR, LEWIS JS. Pharmacology and clinical use of voriconazole[J]. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2010, 6(1):83.
- [13] 官东秀,冯祚臻,俸小平,等. 伏立康唑药物不良反应文献分析[J]. 药学研究,2009,28(8):507-508.
- [14] 付双双,熊歆,段京莉,等. 伏立康唑患者血药浓度的监测[J]. 中国临床药理学杂志,2013,29(8):622-624.
- [15] TAN DK, BRAYSHAW MN, TOMASZEWSKI DK, et al. Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentrations and visual adverse events or liver function test abnormalities[J]. Journal of Clinical Pharmacology, 2006, 46(2): 235-243.
- [16] 梅和坤,王瑾,柴栋,等. 伏立康唑治疗药物监测的分析[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(17):91-94.
- [17] WANG T, XIE J, WANG Y, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral voriconazole in patients with invasive fungal infections[J]. Pharmacotherapy the Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy, 2015, 35(9):797-804.
- [18] HAMADA Y, TOKIMATSU I, MIKAMO H, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of voriconazole: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring[J]. Journal of Infection and Chemotherapy, 2013, 19(3):381-392.

(收稿日期:2019-04-03)