

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.07.025

临床药师参与 1 例肺曲霉菌感染合并癫痫治疗药学实践*

刘 冬,徐海燕[△]

(重庆医科大学附属南川人民医院药剂科,重庆 408400)

摘要:目的 探讨临床药师参与药学实践对促进临床合理用药的作用。方法 临床药师通过建议监测肺曲霉菌感染合并癫痫患者静脉序贯口服伏立康唑后的血药浓度,予以增加剂量和检测相关代谢酶的基因多态性,并分析抗感染疗效不佳的原因,参与临床治疗。结果 第 1 次监测时伏立康唑体内血药浓度较低,临床药师建议将剂量加倍后仍较低;考虑受 CYP2C19 基因多态性影响,临床药师建议进行基因检测,但结果与血药浓度监测结果相悖;血药浓度偏低可能由卡马西平与伏立康唑间的相互作用所致,临床药师建议停用伏立康唑,改用卡泊芬净,临床症状明显改善。结论 临床药师借助专业知识参与临床治疗,对患者进行药学监护,可促进临床合理用药。

关键词:肺曲霉菌;癫痫;伏立康唑;卡马西平;相互作用;药学监护

中图分类号:R969.3;R978.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)07-0088-03

Pharmaceutical Practice of Clinical Pharmacist's Participation in the Treatment of a Patient with Pulmonary Aspergillus Infection Complicated with Epilepsy

LIU Dong, XU Haiyan

(Department of Pharmacy, The Nanchuan People's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 408400)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacist's participation in pharmaceutical practice in promoting clinical rational drug use. **Methods** The clinical pharmacist participated in the clinical treatment by monitoring the blood concentration of voriconazole in patients with pulmonary *Aspergillus* infection complicated with epilepsy after sequential oral administration of voriconazole, increasing dose and detecting the gene polymorphism of related metabolic enzymes, and analyzing the reasons for the poor efficacy of anti-infection. **Results** The blood concentration of voriconazole was low in the first monitoring, and was still low after the clinical pharmacist recommended doubling the dose. Considering its concentration was affected by the CYP2C19 gene polymorphism, the clinical pharmacist recommended a genetic test. However, the results of the genetic test were contrary to the results of blood concentration monitoring. The low blood concentration of voriconazole might be caused by the interaction between carbamazepine and voriconazole. The clinical pharmacist recommended stopping voriconazole and switch to caspofungin, and then the clinical symptoms of the patient were significantly improved. **Conclusion** With the help of professional knowledge, the clinical pharmacist participates in clinical treatment and provide pharmaceutical care for patients, which can promote clinical rational drug use.

Key words: pulmonary *Aspergillus*; epilepsy; voriconazole; carbamazepine; interaction; pharmaceutical care

伏立康唑属三唑类抗真菌药物,抗菌谱较广,尤其是对侵袭性曲霉菌和对氟康唑耐药的念珠菌所致感染疗效较好^[1]。伏立康唑已成为治疗肺曲霉菌的首选药物,易受患者体质、年龄、基因、基础疾病和合并用药等因素影响,导致个体间的疗效和安全性差异^[2]。本研究中通过介绍临床药师参与 1 例癫痫患者在侵袭性肺真菌感染时使用伏立康唑致血药浓度异常降低的药学实践,为临床药师积极参与临床治疗,并结合自身专业特点为临床提供个体化用药建议、促进临床合理用药、建立标准化工作模式提供参考。现报道如下。

1 临床资料

患者,女,50 岁,身高 162 cm,体质量 60 kg,体质量指数 22.86 kg/m²。以“8 天前无明显诱因出现咳嗽、咳痰”为主诉入院。患者 2 年前因“滤泡型淋巴瘤”行手术治疗,术后予

R-FC 化疗方案(氟达拉滨 50 mg + 环磷酰胺 0.3 g + 利妥昔单抗 10 mg)治疗。8 d 前无明显诱因出现咳嗽,以干咳为主,偶咳少量黄白色黏痰,痰黏稠不易咳出,咳嗽与冷空气及刺激性气味等无明显相关性,夜间及平卧时咳嗽症状加重,咳嗽剧烈且深呼吸时伴有胸痛,伴憋喘,活动后症状加重,无其他不适。收入医院呼吸科治疗。

入院体格检查示,体温 37.8℃,心率 78 次/分,呼吸频率 19 次/分,血压 124/78 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。颈部腋窝淋巴结可触及肿大,双肺呼吸活动度对称,叩诊呈清音,双肺呼吸音粗,可闻及细湿罗音,无胸膜摩擦音。血常规示,白细胞计数(WBC)1.16×10⁹/L,中性粒细胞计数(NEUT)0.48×10⁹/L,生化常规 C 反应蛋白(CRP)44.17 mg/L。心电图示,窦性心律;Ⅲ,AVF 异常 Q 波。胸部 CT 示,右肺中叶病变,考虑淋巴瘤肺内

*基金项目:重庆市南川区科技计划项目[Cx2019023]。

第一作者:刘冬,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为医院药学及临床药学,(电子信箱)liudonggua2008@163.com。

[△]通信作者:徐海燕,女,大学本科,副主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)348502838@qq.com。

浸润或感染性病可能;两侧腋窝淋巴结肿大。临床诊断为“肺部感染;滤泡型淋巴瘤;癫痫”。

2 治疗经过

第1日,给予亚胺培南西司他丁钠 1.0 g、每 8 h 1 次,伏立康唑注射液 200 mg、每 12 h 1 次,抗感染治疗。

第5日,咳嗽伴咳痰,咳少量黄色痰,以干咳为主,咳嗽剧烈及深呼吸时伴有胸痛,仍然伴胸闷,活动后症状加重,最高体温 38.5℃。辅助检查示,血清半乳糖甘露聚糖(GM)试验为 1.7(+)。临床药师参与该患者的药物治疗,建议监测伏立康唑的血药浓度。结果伏立康唑血药浓度为 0.12 μg/mL,建议将伏立康唑剂量调整为 400 mg,每 12 h 1 次,医师采纳。

第8日,咳嗽较前加重且伴咳痰,咳少量黄色痰,以干咳为主,咳嗽剧烈及深呼吸时伴有胸痛,仍然伴胸闷,活动后症状加重,最高体温 38.7℃。临床药师建议再次监测伏立康唑的血药浓度,结果为 0.16 μg/mL;同时,建议检测伏立康唑代谢相关基因,检测结果示,患者为中间代谢型,与血药浓度偏低相悖。临床药师追问患者其他用药情况,自述既往有癫痫病史,目前自行口服卡马西平片。卡马西平与伏立康唑存在相互作用,故临床药师建议停用伏立康唑,改用卡泊芬净,首剂量为 70 mg,维持剂量为 50 mg,每日 1 次,医师采纳。

第11日,病情缓解,咳嗽次数减少,咳痰减轻,咳黄色黏痰,最高体温 38.1℃。

第18日,咳嗽、咳痰明显减轻,咳少量黄白色痰,无其他特殊不适。复查胸部 CT 示,右肺中叶肺炎,纵隔内及两侧腋窝见多发肿大淋巴结。

第21日,病情稳定,症状与体征基本同前。停用亚胺培南西司他丁钠,改用哌拉西林他唑巴坦联合卡泊芬净抗感染治疗。

第24日,咳嗽、咳痰较前明显好转,体温正常,出院。患者主要治疗药物方案见图 1。

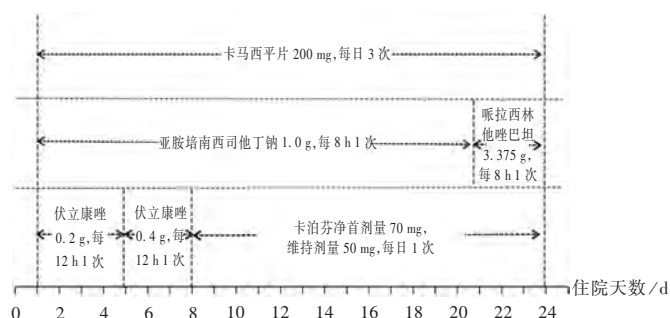


图1 住院期间患者主要治疗药物方案

Fig.1 The main treatment drug plans for patients during hospitalization

3 药学监护要点

3.1 选用伏立康唑的合理性

《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准

与治疗原则(第五次修订版)》指出,侵袭性真菌病发生率≥10%的高危人群通过预防性抗真菌治疗效果显著,具有侵袭性真菌病高危因素的患者应行抗真菌预防治疗。对于粒细胞缺乏化疗患者,初级预防推荐抗真菌药物方案为泊沙康唑每次 200 mg、每日 3 次,氟康唑每次 200~400 mg、每日 1 次,伊曲康唑每次 200 mg、每日 3 次,伏立康唑每次 4 mg/kg、每日 3 次,静脉序贯口服^[3]。该患者诊断为滤泡型淋巴瘤,长期化疗,粒细胞处于持续缺乏状态,入院时体质量为 60 kg,给予伏立康唑每次 200 mg、每 12 h 1 次预防侵袭性真菌病,用药合理。患者血清 GM 试验结果为阳性,提示肺曲霉感染。2016 美国感染病学会(IDSA)《曲霉病诊治指南》推荐用于侵袭性曲霉病治疗和预防药物包括三唑类(伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、艾沙康唑)、两性霉素 B 及脂质体和棘白菌素类(米卡芬净和卡泊芬净),其中伏立康唑为侵袭性肺曲霉病首选治疗药物^[2]。

3.2 伏立康唑的血药浓度监测

《2018CPS 实践指南:伏立康唑个体化用药》推荐对肝功能不全、CYP2C19 基因突变、发生药品不良反应、疗效欠佳、重症感染等患者(1 D-E,强推荐)进行血药浓度监测^[4]。该患者入院后给予伏立康唑治疗,效果欠佳,临床药师建议监测其血药浓度,医师采纳。监测结果为 0.12 μg/mL(正常范围为 1.0~5.5 μg/mL)^[5],偏低。临床药师建议将伏立康唑剂量增加到每次 400 mg,每 12 h 1 次,医师采纳。但剂量增加 3 d 后,感染症状进一步加重,再次监测伏立康唑血药浓度,监测结果为 0.16 μg/mL,仍偏低。

3.3 伏立康唑的基因检测

伏立康唑个体间差异的主要原因之一是基因代谢差异^[6]。伏立康唑在人体内 80% 通过细胞色素 P450 (CYP450) 酶(主要为 CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4)代谢,其中以 CYP2C19 多态性对药物代谢影响最大^[7-8]。考虑到伏立康唑谷浓度受 CYP2C19 基因多态性影响明显,且该患者伏立康唑剂量增加后,血药浓度低于治疗浓度,临床药师建议做基因检测,医师采纳。基因检测结果为中间代谢型,提示正常剂量时伏立康唑血药浓度可能偏高,实际却显著偏低。

3.4 伏立康唑与卡马西平的相互作用

通过临床药师追问发现,该患者既往有癫痫病史,一直自行服用卡马西平。卡马西平是 P450CYP3A4 和肝脏其他 I 相、II 相酶系统的强效诱导剂,可显著降低伏立康唑在体内的血药浓度,伏立康唑药品说明书中明确禁止与卡马西平合用。结合前述伏立康唑血药浓度监测和基因检测结果,临床药师建议停用伏立康唑,改用卡泊芬净,首剂量为 70 mg,维持剂量为 50 mg,每日 1 次,调整后临床症状明显改善^[9]。