

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.03.028

1 例伏立康唑联用奥美拉唑致双上肢震颤药学监护

赵欢欢, 宋佳伟[△], 张鹏程, 陈慧娟, 刘 丽

(安徽省亳州市人民医院, 安徽 亳州 236800)

摘要:目的 探讨临床药师开展药学服务的方法及思路。方法 临床药师参与1例伏立康唑联用奥美拉唑致双上肢震颤药品不良反应(ADR)的多学科会诊(MDT),采用诺氏评估量表和药物相互作用可能性量表(DIPS)对可疑药物进行评估。结果 三氧化二砷既往和再次使用未出现双上肢震颤,经MDT专家组讨论予以排除。伏立康唑与奥美拉唑的DIPS总分为5分,评估结果为“可能”。患者出现双上肢震颤的原因可能为奥美拉唑影响伏立康唑代谢,导致伏立康唑血药谷浓度过高。结论 临床药师可利用药物代谢动力学知识,协助医师制订和优化治疗方案,促进临床合理应用伏立康唑,确保患者用药安全。

关键词:伏立康唑;奥美拉唑;双上肢震颤;药物相互作用;药品不良反应;药学监护

中图分类号:R95;R978.5 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2023)03-0120-04

Pharmaceutical Care of Bilateral Upper Limb Tremor Induced by Voriconazole Combined with Omeprazole: A Case Report

ZHAO Huanhuan, SONG Jiawei, ZHANG Pengcheng, CHEN Huijuan, LIU Li

(The People's Hospital of Bozhou, Bozhou, Anhui, China 236800)

Abstract: Objective To investigate the methods and ideas of clinical pharmacists to carry out the pharmaceutical care. **Methods** Clinical pharmacists participated in the multidisciplinary consultation (MDT) of a case with the adverse drug reactions (ADR) of bilateral upper limb tremor induced by voriconazole combined with omeprazole, and evaluated the suspicious drugs by the Naranjo's ADR probability scale (APS) and the Drug Interaction Probability Scale (DIPS). **Results** Arsenic trioxide did not induce the bilateral upper limb tremor in the past and after the re-use, which was ruled out after the discussion by the MDT expert group. The total DIPS score of voriconazole and omeprazole was five points, with the evaluation result of "possible". The reason for the bilateral upper limb tremor in patients may be that omeprazole affected the metabolism of voriconazole, resulting in the high minimum concentration of voriconazole. **Conclusion** Clinical pharmacists can use the knowledge of pharmacokinetics to assist physicians in formulating and optimizing treatment schemes, promote the rational use of voriconazole, and ensure the safe drug use for patients.

Key words: voriconazole; omeprazole; bilateral upper limb tremor; drug interaction; adverse drug reaction; pharmaceutical care

急性早幼粒细胞白血病(APL)为特殊类型的急性髓系白血病,治疗方案主要为全反式维甲酸(ATRA)联合三氧化二砷^[1]。侵袭性肺部真菌感染(IPFI)在血液肿瘤患者中发病率较高^[2]。伏立康唑是第2代唑类抗真菌药,抗真菌谱广,是治疗IPFI的首选药物;尤其是肺曲霉病的首选药物,是细胞色素P450酶(CYP450)的抑制剂,易与其他药物发生相互作用^[3]。在此,报道1例ALP女性患者在化学治疗(简称化疗)期间出现IPFI后使用伏立康唑与奥美拉唑致双上肢震颤药品不良反应(ADR)的案例,为临床安全用药提供参考。

1 临床资料

患者,女,71岁,身高152 cm,体质量62.5 kg,2021年8月因“反复发热”入院。血常规检查示,全血细胞减少;骨髓流式细胞学检查示,急性髓系细胞白血病;白血病43种融合基因筛查示,早幼粒白血病蛋白基因-维甲酸受体 α 基因(PML-RAR α)BCR3型融合基因阳性;骨

髓活检示,骨髓肿瘤病变;骨髓染色体计数及核型分析示,46,XX,t(15;17)(q22;q21)[3]/46,XX[2]。排除化疗禁忌,予以ATRA联合三氧化二砷治疗。8月13日,出现肺部真菌感染(倾向曲霉菌),给予伏立康唑抗感染治疗;9月14日至18日,出院期间一直口服伏立康唑抗真菌治疗。9月18日,返院采用巩固化疗方案,入院后复查胸部CT,提示双肺仍有感染灶,继续口服伏立康唑序贯治疗。9月23日,患者胃部不适,给予奥美拉唑。9月25日,出现双上肢震颤,双侧肌张力稍高,四肢肌张力基本正常。9月28日,临床药学中心会诊,排除疾病自身可能性后考虑为ADR导致,临床药师采用诺氏评估量表分析ADR和与药物的关联性,结合肺部感染情况建议停用伏立康唑。9月27日,停用三氧化二砷;9月28日下午,停用伏立康唑;9月30日上午,停用奥美拉唑;9月30日夜间,双上肢震颤消失;10月2日,再次使用三氧化二砷,未出现震颤。患者住院期间肝肾功能未见异

第一作者:赵欢欢,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)190084737@qq.com。

[△]通信作者:宋佳伟,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)403824516@qq.com。

常。住院期间的主要治疗药物见表1。

表1 患者住院期间的主要治疗药物

Tab.1 Main therapeutic drugs of patients during hospitalization

治疗药物	用法用量	用药时间
全反式维甲酸	20 mg, 口服, 每日2次	2021年9月19日至10月3日
三氧化二砷	10 mg, 静脉滴注, 每日1次	2021年9月19日至27日 2021年10月2日至5日
伏立康唑	200 mg, 口服, 每12 h 1次	2021年9月19日至28日
奥美拉唑	200 mg, 口服, 每日1次	2021年9月23日至30日

2 药物监护分析

2.1 ADR 致双上肢震颤

患者出现双上肢震颤排除自身疾病原因后,可能为ADR引起。患者既往使用ATRA、三氧化二砷、伏立康唑均未发生异常,使用奥美拉唑2 d后出现双上肢震颤,可能与奥美拉唑有关。9月25日,患者出现双上肢震颤,9月25日前使用致双上肢震颤ADR的药物有伏立康唑、奥美拉唑、三氧化二砷(表2)。采用诺氏评估量表的计分推算(APS)法^[4]对双上肢震颤与可疑药物的关联性进行判断。总分 ≥ 9 分,表明该药物与ADR的因果关系为“肯定有关”,总分5~8分为“很可能有关”,总分1~4分为“可能有关”,总分 ≤ 0 分为“可疑”。三氧化二砷既往和再次使用未出现双上肢震颤ADR,经多学科会诊(MDT)专家组讨论予以排除。伏立康唑和奥美拉唑评分分别为4分和7分,评定结果分别为“可能有关”“很可能有关”。详见表3。

表2 3种致震颤不良反应药物

Tab.2 Three kinds of drugs inducing the adverse reaction of tremor

药物	不良反应(发生率)	循证依据
伏立康唑	14%患者可发生神经系统不良事件,如精神错乱、躁动、眩晕、焦虑、震颤等,也可出现听觉异常和幻觉等;神经毒性与伏立康唑血药谷浓度超过5.5 mg/L有关,如震颤、肌张力增加	文献[3];药品说明书
奥美拉唑	上市后锥体外系不良反应,如震颤	文献[5-6];美国食品和药物管理局发布的药品说明书 ^[7]
三氧化二砷	神经系统不良反应,如震颤(13%)	

2.2 药物相互作用分析

可疑药物的相互作用采用药物相互作用可能性量表(DIPS)^[8]评估。总分 > 8 分为“极可能”;5~8分为“可能”,2~4分为“稍有可能”, < 2 分为“可疑”。伏立康唑与奥美拉唑的评估结果为“可能”。详见表4。

2.3 伏立康唑与奥美拉唑相互作用机制

伏立康唑主要经P450 2C19代谢,其次经CYP3A4和CYP2C9代谢^[9],是CYP3A4,CYP2C9,CYP2C19的抑制剂,但对CYP2C19的抑制作用强于CYP3A4和CYP2C9^[10]。奥美拉唑主要经CYP2C19和CYP3A4代谢,同时具有酶抑制作用^[11]。CYP450酶诱导剂和抑制剂均可影响伏立康唑的药物代谢动力学(PK),伏立康唑与奥美拉唑联用时,应密切监测伏立康唑的有效性

表3 药物致双上肢震颤的计分推算法评估结果

Tab.3 Results of bilateral upper limb tremor induced by drugs assessed by the APS method

相关问题	伏立康唑		奥美拉唑		三氧化二砷	
	评分(分)	评分依据	评分(分)	评分依据	评分(分)	评分依据
1)该ADR以前是否已有报告	+1(是)	药品说明书及相关文献提及可能导致双上肢震颤	+1(是)	药品说明书	+1(是)	药品说明书(美国食品和药物管理局)
2)该ADR是否在使用所可疑药物后发生	-1(否)	一直口服伏立康唑片抗真菌治疗	+2(是)	服用2 d后出现双上肢震颤	+2(是)	三氧化二砷,每天1次,第7天出现
3)当停用可疑药物或使用特异性对抗剂后,ADR是否改善	+1(是)	停用2 d后双上肢震颤消失	+1(是)	上午停用,夜间双上肢震颤消失	+1(是)	9月27日下午停用三氧化二砷,9月30日夜间双上肢震颤消失
4)再次服用可疑药物,ADR是否再发生	0(未知)	未再次服用	0(未知)	未再次服用	-1(否)	再次使用未再发生
5)是否有其他原因(除药物外)引起该ADR	+2(否)	完善头颅MRI检查,明确无颅内器质性病变	+2(否)	完善头颅MRI检查,明确无颅内器质性病变	+2(否)	完善头颅MRI检查明确无颅内器质性病变
6)给予安慰剂后,ADR是否再发生	0(未知)	未应用安慰剂	0(未知)	未应用安慰剂	0(未知)	未应用安慰剂
7)血液(或其他体液)中的药物浓度是否为已知中毒浓度	0(未知)	未检测血药浓度	0(未知)	未检测血药浓度	0(未知)	未检测血药浓度
8)增大药物剂量是否加重ADR;减少药物剂量是否减轻ADR	0(未知)	未知	0(未知)	未知	0(未知)	未知
9)患者以前使用相同或类似药物是否有相似ADR	0(未知)	一直使用伏立康唑抗真菌治疗	0(否)	之前使用相同或类似的药物无相似ADR	0(否)	之前使用相同或类似药物无相似ADR
10)该ADR是否经客观检查予以确定	+1(是)	经临床医师查体确认	+1(是)	经临床医师查体确认	+1(是)	经临床医师查体确认

表4 伏立康唑与奥美拉唑相互作用可能性量表评分(分)
Tab.4 Score of the interaction of voriconazole and omeprazole by the DIPS (point)

相关问题	评分		
	是	否	不明
1)关于该药物相互作用,既往是否有可信的人体案例报道?	+1		
2)该药物相互作用是否与“促变药”的药效学或药动学性质相关?	+1		
3)该药物相互作用是否与“受变药”的药效学或药动学性质相关?	+1		
4)该药物相互作用发生的时间是否与两药使用的时程相符?	+1		
5)该药物相互作用是否在“促变药”停用后减轻?[如未停用“促变药”,请选择“不明”,并跳过题6)]	+1		
6)再次给予“促变药”后,该药物相互作用是否发生?	0		
7)是否有其他因素 ^a 也可引起该药物相互作用?	0		
8)“受变药”血(或其他体液)药浓度变化是否与该相互作用的预期反应一致?	0		
9)是否有除题8)药物浓度外的其他客观事实证明该药物相互作用?	0		
10)该药物相互作用是否与“促变药”的剂量成正比?	0		

注:a为疾病状况、其他起作用药物、患者依从性差、危险因子(如年龄、“受变药”用法用量不正确等)^[8]。

Note: a refers to disease status, other effective drugs, poor compliance of patients and risk factors (such as age, incorrect usage and dosage of "object drugs")^[8].

及安全性^[9]。伏立康唑与奥美拉唑合用,可使伏立康唑0-t血药浓度时间曲线下面积(AUC_{0-t})增加39%^[12]。研究表明,伏立康唑的神经毒性(震颤)与伏立康唑血药谷浓度>5.5 mg/L有关^[3]。伏立康唑主要代谢途径为CYP2C19介导的N-氧化,CYP2C19存在基因多态性^[13],故伏立康唑体内PK变化与CYP2C19遗传多态性有关。根据药物代谢能力的不同,可分为弱/慢代谢型、中间代谢型、正常代谢型、快代谢型、超快代谢型^[14]。亚洲人以弱/慢代谢型和中间代谢型为主,正常代谢占23%~45%,快代谢型和超快代谢型较少见^[15]。中国人群中弱代谢占14.7%,高于欧洲白人和非洲人^[16]。

该患者发生双上肢震颤,可能与奥美拉唑影响伏立康唑代谢致伏立康唑血药谷浓度升高有关。一项回顾性研究表明,联用奥美拉唑的血液恶性肿瘤患者的伏立康唑谷浓度显著升高^[17]。BLANCO等^[18]和TIAN等^[19]研究表明,奥美拉唑可导致伏立康唑血药谷浓度升高,奥美拉唑对CYP2C19的抑制作用强于其他质子泵抑制剂。经MDT专家组讨论,患者肺部真菌感染已控制,临床药师建议停用伏立康唑。伏立康唑与奥美拉唑可发生具有临床意义的相互作用,临床药师不建议联用,若必须使用质子泵抑制剂,可选择非酶代谢为主要途径的雷贝拉唑和肝药酶亲和力低的泮托拉唑^[11]。考虑CYP2C19基因多态性及可能发生的药物相互作用,临床药师建议使用伏立康唑前进行CYP2C19基因检测,同时进行治疗药物监测(TDM)。由于该院基因检测

和TDM实验室正在筹建,无法通过基因检测确定患者伏立康唑代谢类型,且无法通过TDM检测求证伏立康唑血药谷浓度。

2.4 小结

该患者出现双上肢震颤考虑为伏立康唑与奥美拉唑发生了相互作用。临床药师对患者既往入院的治疗药物进行梳理,对ADR关联性及药物相互作用机制进行分析,考虑为奥美拉唑影响伏立康唑代谢致伏立康唑血药谷浓度过高所致。临床药师在开展药学服务过程中,可依托基因检测和TDM实验室进行个体化药学服务;可利用PK知识协助医师制订合理的药物治疗方案,规避药物相互作用,最大限度地减少ADR的发生。

参考文献

- [1] 马军. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2018年版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(3): 179-183.
- [2] COLOMBO AL, DE ALMEIDA JÚNIOR JN, SLAVIN MA, et al. Candida and invasive mould diseases in non neutropenic critically ill patients and patients with haematological cancer [J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(11): e344-e356.
- [3] 林志强, 张清泉, 陈婷婷. 伏立康唑的治疗药物监测: 国内外相关指南概览[J]. 药物不良反应杂志, 2020, 22(7): 409-415.
- [4] 李博, 高蕊, 李睿, 等. 药物临床试验不良反应/不良事件关联性判定方法研究探讨[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(12): 1465-1470.
- [5] VARONA L, RUIZ J, ZARRANZ JJ. Gait ataxia during omeprazole therapy [J]. Ann Pharmacother, 1996, 30(2): 192.
- [6] 李黎, 张丹, 朱亚宁, 等. 临床药师参与药源性锥体外系反应患者的药学实践[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(8): 718-721.
- [7] U. S. Food and Drug Administration. TRISENOX® (arsenic trioxide) injection, for intravenous use Initial U. S. Approval: 2000 [EB/OL]. (2020-10-20) [2021-10-18]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021248>.
- [8] 潘莹, 魏雪, 刘韬, 等. 基于药物相互作用可能性量表客观评价临床药物相互作用[J]. 今日药学, 2012, 22(3): 148-150.
- [9] 陈慧, 张相林, 克晓燕, 等. 《伏立康唑个体化用药指南》解读[J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(3): 47-52.
- [10] ASHLEY ESD, LEWIS R, LEWIS JS, et al. Pharmacology of Systemic Antifungal Agents [J]. Clinical Infectious Diseases, 2006, 43(Suppl 1): 28-39.
- [11] 王巧红, 张雅兰, 梁翠绿, 等. 质子泵抑制剂药理学相互作用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(9): 1140-1147.
- [12] QI F, ZHU LQ, LI N, et al. Influence of different proton pump inhibitors on the pharmacokinetics of voriconazole [J]. Int J Antimicrob Agents, 2017, 49(4): 403-409.
- [13] WEISS J, TEN HOEVEL MM, BURHENNE J, et al. CYP2C19