

· 临床药师与用药监护 ·

1 例结核患者并发真菌感染的药学服务实践

叶丽冰 叶勇 袁玉梅 杨水新

(湖州市中心医院药剂科 浙江湖州 313000)

摘要 临床药师参与 1 例结核患者并发真菌感染治疗的全过程,基于伏立康唑治疗药物监测手段,结合药品说明书、用药指南及文献,为临床医师提供药学服务。治疗过程中,临床药师提出伏立康唑剂量调整建议,与医师共同制定个体化治疗方案并随时调整,提高了治疗效果。结果表明,治疗药物监测是临床药师提供合理用药建议的有效技术手段,有利于提高临床药师干预的可靠性。临床药师通过有效的药学服务,为个体化治疗的逐步完善提供了一定的支持。

关键词 真菌感染;伏立康唑;治疗药物监测;药学服务

中图分类号:R97 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)03-0182-05

Pharmaceutical Care in Tuberculosis Patients with Fungal Infection by Clinical Pharmacists

Ye Libing, Ye Yong, Yuan Yumei, Yang Shuixin

Department of Pharmacy, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang, China

ABSTRACT Clinical pharmacists participated in the treatment of a case of tuberculosis complicated with fungal infection, provided pharmaceutical services to clinicians based on the therapeutic drug monitoring (TDM) method of voriconazole, combining the drug instructions, guidelines and literature. During the course of treatment, clinical pharmacists put forward suggestions on the dose adjustment of voriconazole, and worked together with clinicians to develop individualized treatment plan, which brought about greater improvements in patient outcome. The results showed that TDM is an effective technical means for clinical pharmacists to provide advice on rational drug use, which greatly enhances the reliability of clinical pharmacists' intervention. Clinical pharmacists provide some support for the gradual improvement of personalized medicine through effective pharmaceutical services.

KEY WORDS Fungal infection; Voriconazole; Therapeutic drug monitoring; Pharmaceutical services

伏立康唑,属于新型的三唑类抗真菌药物,具有抗菌谱广、抗菌效力强的特点,是治疗侵袭性真菌感染的一线用药,尤其对于侵袭性肺曲霉菌、氟康唑耐药的念珠菌所致的感染。非线性的药动学特征、药物相互作用、CYP2C19 基因多态性及患者个体差异使得伏立康唑在人体内的血药浓度存在较大的差异^[1-3]。伏立康唑主要经 CYP2C19、CYP3A4、CYP2C9 代谢,同时是 CYP3A4 的抑制药,故伏立康唑存在较多临床意义显著的药物相互作用。研究表明,伏立康唑血药谷浓度与临床疗效和不良反应如肝功能异常、神经毒性等密切相关^[4-8]。《伏立康唑个体化用药指南》中推荐伏立康唑目标血药谷浓度的下限和上限分别为 0.5 和 5 mg · L⁻¹^[9],而国外文献大多推荐的参考下限大于 1 mg · L⁻¹^[4-7]。尽管伏立康唑目标浓度范围存在争议,但对伏立康唑进

行药物浓度监测(therapeutic drug monitoring, TDM)的必要性已成为业界共识。本研究探讨临床药师参与 1 例结核患者并发真菌感染的治疗过程,干预了伏立康唑与利福霉素的联合用药,借助 TDM 使药物相互作用的程度可视化,有利于提高临床药师干预的可靠性和满意度,为临床工作提供参考。

1 临床资料与治疗过程

患者,男,69 岁,身高 170 cm,体重 71 kg,半月前无明显诱因下出现阵发性咳嗽,胸闷气促,活动后明显,于他院住院治疗,诊断为:“肺结核 痰镜检(+)肺部感染(真菌感染)”,予以“乙胺丁醇片、利奈唑胺注射液、注射用美罗培南、注射用米卡芬净”等治疗(具体用量不详),效果不佳。为求进一步治疗,故来本院。该患者既往有高血压病史 10 余年,

基金项目:浙江省医药卫生科技计划一般项目(编号:2015KYB374)

通讯作者:叶丽冰 Tel:(0572)2555468 E-mail:wzbye@126.com

痛风病史 15 年,肾病综合征病史 1 年,平素口服非洛地平缓释片、氨氯地平、非布司他、碳酸氢钠片、甲泼尼龙。

入院后完善相关辅助检查,主要异常指标:尿蛋白 $3.0\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ (+++),尿胆原 $34\text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (+),尿潜血试验 $0.3\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ (+-),血浆白蛋白 $20.0\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,ALT $102.6\text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, γ -谷氨酰转肽酶 $654.6\text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AKP $180.2\text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,血尿素氮(BUN) $12.13\text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。胸部 CT 示两肺间质性病变伴多发炎性渗出,双侧胸腔积液,双侧胸膜增厚。患者于外院行结核菌涂片检查:抗酸杆菌(++++);TSPOT:结核分枝杆菌(MTB)特异抗原分泌抗原靶-6(ESAT-6)13,MTB 抗原培养滤液蛋白 10(CFP-10) > 20,TS-POT 阳性;G 试验 > $600\text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。主诊医师考虑肺结核伴曲霉感染,予抗结核抗真菌治疗。由于肝功能异常,抗结核抗真菌治疗均有可能损害肝肾功能,但考虑到其肺部感染情况严重,与患者及家属沟通后同意抗真菌抗结核治疗。予以伏立康唑+美罗培南+利奈唑胺+左氧氟沙星+异烟肼进行抗感染抗结核治疗,予复方甘草酸苷片保护肝功能。考虑到利福平对肝功能影响较大,且患者有痛风病史,暂不予利福平、吡嗪酰胺。患者既往高血压、痛风、肾病综合征治疗用药不变。主要治疗药物的具体情况见表 1。入院 5 d 后患者痰培养提示烟曲霉,且对伏立康唑敏感,继续使用伏立康唑。后监测血象出现骨髓抑制($\text{Plt } 50 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, $\text{RBC } 3.22 \times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$, $\text{Hb } 105\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$),停用利奈唑胺。复查肝功能较前好转(ALT $69.3\text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$),主诊医师欲使用利福平或利福喷丁加强抗结核治疗。临床药师考虑,利福平为强 CYP450 诱导药,可显著降低伏立康唑血药浓度,应禁止合用。而利福喷丁的 CYP3A4 诱导强度虽然低于利福平,但未有证据报道利福喷丁与伏立康唑能否合用。《伏立康唑个体化用药指南》指出,联用利福布汀时,伏立康唑维持剂量应调整为 0.35 g q12h ,为弱推荐极低质量证据,指南及说明书都未提及利福喷丁。关于利福喷丁与其他药物的相互作用研究也较少,利福喷丁和利福布汀对 CYP3A4 诱导能力的强弱比较也存在观点相悖的情况^[10,11]。大多数研究都认为利福布汀的诱导作用相对较弱,有时可以作为利福平的替代药物^[12]。然而,本院无利福布汀,故临床药师建议尽量不联用利福喷丁,若必须联用,需暂时提高伏立康唑剂量为 0.3 g q12h ,同时实时监测伏立康唑血药谷浓度以调整剂量。医师采纳建议,联用利福喷丁。

伏立康唑给药 7 d 后开始联用伏立康唑和利福喷丁胶囊,联合用药前,测得伏立康唑谷浓度为 $1.95\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ (d8,以开始使用伏立康唑当天为 d1),为正常浓度范围,C 反应蛋白(CRP) $12.8\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ (d10)。伏立康唑剂量及血药浓度变化如图 1 所示。联用利福喷丁 5 d 后(d13),伏立康唑谷浓度为 $0.37\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,低于推荐值下限($1.0\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$),且 CT 提示“两肺感染伴两下肺支气管扩张征象,两侧胸膜增厚,较前进展”,抗真菌治疗尚不理想,故调整伏立康唑剂量为 0.3 g q8h 。第 12 天加用乙胺丁醇片进一步抗结核治疗。考虑患者肝肾功能较差,难以耐受利福喷丁与大剂量的伏立康唑,故停用利福喷丁,伏立康唑减量为 0.3 g q12h (d14),后伏立康唑浓度恢复至 $2.18\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ (d19),CRP 浓度急剧升高至 $98\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ (d20)。因静脉输液困难,停用所有注射剂,改用左氧氟沙星片、乙胺丁醇片、异烟肼片、伏立康唑胶囊、头孢地尼胶囊继续口服抗结核抗真菌治疗,双环醇片保护肝功能及营养神经(d22)。第 27 天测得伏立康唑浓度为 $6.85\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,为避免产生不良反应,调整剂量为 0.2 g q12h 。伏立康唑使用第 33 天 CT 提示“两肺多发病变,较前吸收”,治疗有效。第 35 天,患者病情好转出院。

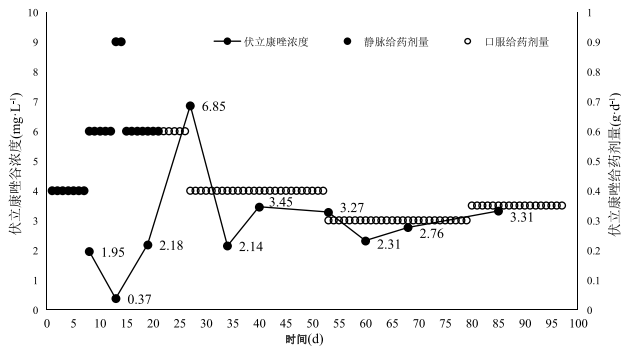
表 1 患者住院期间主要治疗药物使用情况

适应证	药品名称	用法用量	使用日期
高血压	氨氯地平	5 mg, po, qd	12-07~01-11
	非布司他	20 mg, po, qd	12-07~01-11
	碳酸氢钠	500 mg, po, qd	12-07~01-11
肝功能异常	还原性谷胱甘肽	1800 mg, ivd, qd	12-07~12-29
	复方甘草酸苷	160 mg, ivd, qd	12-08~12-22
	双环醇片	25 mg, po, tid	12-30~01-11
	甲泼尼龙	16 mg, po, qd	12-08~01-11
肾病综合征 结核及真菌感染	美罗培南	0.5 g, ivd, q8h	12-08~12-14
	左氧氟沙星	0.5 g, ivd, qd	12-08~12-29
		0.5 g, po, qd	12-30~01-11
	利奈唑胺	0.6 g, ivd, q12h	12-08~12-14
		0.6 g, ivd, qd	12-15~12-21
	异烟肼	0.3 g, po, qd	12-08~01-11
	乙胺丁醇	0.75 g, po, qd	12-19~01-11
	伏立康唑	0.2 g, ivd, q12h	12-08~12-14
		0.3 g, ivd, q12h	12-15~12-19
		0.3 g, ivd, q8h	12-20~12-21
	0.3 g, ivd, q12h	12-22~12-28	
	0.3 g, po, q12h	12-29~01-02	
	0.2 g, po, q12h	01-03~01-11	
	利福喷丁	600 mg, po, 每周 2 次	12-15~12-21 (15 日、18 日服用)
	头孢地尼	0.1 g, po, tid	12-29~01-11

2 药物治疗分析与药学监护

2.1 伏立康唑与利福霉素相互作用

利福霉素,作为 CYP450 的强诱导药,可显著降



注:折线图为伏立康唑浓度变化,实心点表示注射用伏立康唑日剂量,空心点表示伏立康唑胶囊日剂量。

图1 伏立康唑血药谷浓度监测数据与日剂量变化

低伏立康唑的稳态血药浓度。伏立康唑说明书中指出,利福平(600 mg qd)可使健康志愿者服用伏立康唑(200 mg bid)的稳态 C_{max} 、 AUC 分别降低 93%和 96%。文献报道,联用利福平 2~3 d 后,伏立康唑浓度显著降低,而利福平停药 8~10 d 后伏立康唑才逐渐恢复至基线水平^[13]。18 例联用利福平(600 mg qd)和注射用伏立康唑的患者中,94.44%的伏立康唑血药浓度低于有效治疗浓度范围下限($1.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$),其中 72.22%的患者低于定量下限 $0.16 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[14]。

伏立康唑与利福布汀的联用,说明书及指南都推荐了剂量调整。而与利福喷丁,目前未查到关于伏立康唑与利福喷丁联用的相关研究,但作为利福平的同类药物,应避免两者合用。一项来自 6 位捐献者的肝原代细胞培养研究中,相比于利福平和利福布汀,利福喷丁对 CYP3A4 的诱导强度并不显著,因此提出利福霉素的 CYP3A4 诱导能力排序为利福平 > 利福布汀 > 利福喷丁^[11]。然而,前期大多数研究认为后两者的排序应为利福喷丁 > 利福布汀^[12]。例如,利福平(600 mg qd)可使茚地那韦的 AUC 降低 92%,利福喷丁(600 mg,每周 2 次)可使其降低 70%,利福布汀(300 mg qd)仅降低 34%^[15]。本案例中,尽管伏立康唑剂量提高至 0.3 g q12h ,联用利福喷丁 5 d 后,血药浓度仍低于有效浓度范围,且患者肺部感染进展。后再次调整伏立康唑剂量为 0.3 g q8h ,考虑患者肝肾功能无法耐受,2 d 后停用利福喷丁,同时伏立康唑降回原剂量。由于时间较短,未监测 0.3 g q8h 剂量下的谷浓度,无法确定该剂量是否能提高合用利福喷丁的伏立康唑浓度,也是本研究的一个缺陷。在临床应用方面,仍需大量的研究来明确,两者合用是否属于禁忌,或者在利弊权衡下可进行剂量调整,进而完善说明书和指南,避免发生显著意义的相互作用。

2.2 伏立康唑个体化治疗的关注点

为实现伏立康唑的个体化治疗,作为临床药师,应关注以下几个方面:首先,关注伏立康唑的用法用量。伏立康唑无论是静脉滴注还是口服给药,首日给予负荷剂量,次日给予维持剂量,给药后第 2 天即可达到稳态血药浓度,若首日不给予负荷剂量,需 5~6 d 才能达到稳态;由于食物可显著影响伏立康唑的吸收和生物利用度,故推荐餐前 1 h 或者饭后 1 h 后服用。本例患者为餐前用药,但未接受首日负荷剂量治疗,未及时发挥治疗效果。其次,关注患者合用药物。除利福霉素外,依非韦伦、卡马西平、特非那定等多种药物都可能与伏立康唑发生相互作用,应选择合适的替代药物。再次,关注伏立康唑的不良反应。伏立康唑的主要不良反应有肝功能异常、视觉障碍(幻视、黄绿视、视力模糊)、皮疹、胃肠道反应、电解质紊乱(包括低钾、低钠)、精神异常等。该患者出现肝功能异常加剧,尽管其住院前有轻度肝功能异常,但当血药浓度达到 $6.85 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 之后, γ -谷氨酰转肽酶高达 $1156 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。然而,降低伏立康唑剂量后,肝功能并未得到改善。此外,中重度肾功能障碍患者应用伏立康唑注射剂可发生赋形剂磺丁倍他环糊精钠积蓄,需关注患者的 SCr 。一旦发生严重不良反应,可减量、停药或对症治疗的方式改善。研究表明,三唑类抗真菌药(除氟康唑)和棘白菌素类对抗烟曲霉的活性较高^[16]。2016 年新版曲霉病诊治指南指出,两性霉素 B、泊沙康唑和棘白菌素类是补救治疗侵袭性曲霉感染的有效药物^[17]。但相比之下,两性霉素 B 的肾毒性和肝毒性居于首位,棘白菌素类毒性最小,但不建议作为主要治疗用药。在临床实践中,当服用伏立康唑出现严重不良反应时,通常用泊沙康唑替代治疗。泊沙康唑抗菌谱广,对抗烟曲霉菌活性高,轻至重度肝功能不全及轻到中度的肾功能障碍对泊沙康唑的药代动力学无显著影响,无需调整剂量,且泊沙康唑的肝毒性较小,通常在停药后逆转,极少需要停药。

最后,关注伏立康唑血药谷浓度变化,对肝功能不全患者、发生伏立康唑不良事件或疗效欠佳的患者、CYP2C19 基因突变患者、联用有相互作用药物患者、重度炎症患者、重症真菌感染危及生命者进行 TDM。本例患者基础疾病较差,肝功能不全,且联用利福喷丁,故对其进行全程的伏立康唑药物浓度监测很有必要。此外,炎症被认为是影响伏立康唑谷浓度的另一关键因素。炎症可减少伏立康唑代谢,进而导致伏立康唑浓度的升高,表现为 CRP 浓度与伏立康

唑谷浓度呈正相关^[18,19]。在一项法国血液病患者伏立康唑浓度影响因素的多变量分析中,CRP > 96 mg · L⁻¹ 的患者比 CRP ≤ 96 mg · L⁻¹ 的患者发生浓度过高的风险高 27 倍^[20]。本案例中,CRP 水平升高至 98 mg · L⁻¹ 后,伏立康唑单剂量浓度也急剧升高,但 CRP 降低至 20 mg · L⁻¹ 以下,伏立康唑浓度并不随 CRP 的改变而改变。表明 CRP 水平可能影响伏立康唑谷浓度,但仅能适度解释其药动学的变化。需要更多的前瞻性研究来确认这些结果,并将获得的数据纳入药代动力学模型,以细化预测行为。但可以肯定的是,在严重炎症期间和炎症后,频繁监测伏立康唑的血药浓度是被强烈推荐的。

3 小结

本研究探讨了临床药师参与 1 例结核患者并发真菌感染的治疗过程,干预了伏立康唑与利福霉素的联合用药。虽然治疗期间可能存在一定的争议及缺陷,但最终该患者的抗真菌治疗获得明显效果,同时临床医师对临床药师的认可度逐渐提高。关于伏立康唑与利福喷丁合用的情况也是第一次报道,尽管利福喷丁的 CYP3A4 诱导作用弱于利福平,但同样能显著降低伏立康唑的浓度,应避免合用。当然,本研究只是个案报道,仍需要更多的前瞻性研究来确认这些结果。TDM 是临床药师提高合理用药建议的有效技术手段,使药物相互作用的程度可视化,提高了临床药师干预的可靠性。临床工作中,由于部分患者使用伏立康唑的个体差异、疗程长、用药多而复杂等特点,开展 TDM 十分必要。此外,临床药师积极参与临床治疗,提供有效的药学服用,为个体化用药的逐步完善提供了一定的支持。

参 考 文 献

- 1 Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, et al. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2012,56(9):4793-4799
- 2 Li TY, Liu W, Chen K, et al. The influence of combination use of CYP450 inducers on the pharmacokinetics of voriconazole; a systematic review[J]. *J Clin Pharm Ther*,2017, 42(2):135-146
- 3 Sienkiewicz B, Urbaniak-Kujda D, Dybko J, et al. Influence of CYP2C19 Genotypes on the Occurrence of Adverse Drug Reactions of Voriconazole among Hematological Patients after Allo-HSCT[J]. *Pathol Oncol Res*,2018,24(3):

- 541-545
- 4 Dolton MJ, McLachlan AJ. Voriconazole pharmacokinetics and exposure-response relationships; Assessing the links between exposure, efficacy and toxicity[J]. *Int J Antimicrob Agents*,2014,44(3):183-193
- 5 Troke PF, Hockey HP, Hope WW. Observational Study of the Clinical Efficacy of Voriconazole and Its Relationship to Plasma Concentrations in Patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2011, 55(10):4782-4788
- 6 Pascual A, Calandra T, Bolay S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(2):201-211
- 7 Hashemizadeh Z, Badiee P, Malekhoseini SA, et al. Observational study of associations between voriconazole therapeutic drug monitoring, toxicity and outcome in liver transplant patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(12):e01211-17
- 8 Jin H, Wang T, Falcione BA, 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
- 9 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
- 10 Burman DWJ, Gallicano K, Peloquin C. Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Rifamycin Antibacterials[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2001, 40(5):327-341
- 11 Williamson B, Dooley KE, Zhang Y, et al. Induction of Influx and Efflux Transporters and Cytochrome P450 3A4 in Primary Human Hepatocytes by Rifampin, Rifabutin, and Rifapentine[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(12):6366-6369
- 12 肖桂荣, 张莹, 马晴, 等. 国内外结核病诊疗指南中关于抗结核药物相互作用管理的分析[J]. *华西医学*, 2015, 30(5):954-958
- 13 余静洁, 杨四涛, 周星, 等. 基于伏立康唑血药浓度监测成功干预药物相互作用 3 例[J]. *医药导报*, 2017, 36(8):879-883
- 14 鲁虹, 史群志, 李玲, 等. 基于伏立康唑血药浓度监测的药物相互作用研究[J]. *中国抗生素杂志*, 2019, 44(7):864-867
- 15 Henderson B, Lund PA, Coates ARM. Rifamycins-Obstacles and opportunities[J]. *Tuberculosis*, 2010, 90(2):94-118
- 16 冀燕芬, 张莉莉, 邓淑文, 等. 烟曲霉临床菌株对外抗真菌药物的敏感性研究[J]. *同济大学学报*, 2017, 38(1):74-69

- 17 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]. Clin Infect Dis, 2016, 63(4): e1-e60
- 18 Veringa A, Ter Avest M, Span LF, et al. Voriconazole metabolism is influenced by severe inflammation: a prospective study[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(1):261-267
- 19 Encalada Ventura MA, van Wanrooy MJ, Span LF, et al.

Longitudinal Analysis of the Effect of Inflammation on Voriconazole Trough Concentrations[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(5):2727-2731

- 20 Gautier-Veyret E, Truffot, Aurélie, Bailly, Sébastien, et al. Inflammation is a potential risk factor of voriconazole overdose in hematological patients[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2019, 33(2):232-238

(2019-09-04 收稿 2019-12-12 修回)