

# 利用艾司奥美拉唑调整伏立康唑血药浓度治疗 曲霉菌感染的案例分析

罗梦林 蔡小利 叶飞

(陆军军医大学第二附属医院医院药剂科 重庆 400037)

**摘要** 临床药师参与1例罕见的CYP2C19快代谢型患者使用伏立康唑治疗侵袭性曲霉菌感染的救治,对治疗过程中患者伏立康唑血药浓度过低的原因进行分析,并利用艾司奥美拉唑调整伏立康唑的血药浓度,促进临床合理使用抗菌药物。本案例为临床治疗难治性肺曲霉病提供了参考。

**关键词** 临床药师;伏立康唑;艾司奥美拉唑;曲霉菌;药物相互作用;药学监护

**中图分类号**:R97 **文献标识码**:A **文章编号**:1005-0698(2021)06-0408-03

## Clinical Pharmacists Participated in a Case Used Drug Interactions of Esomeprazole to Adjust the Plasma Concentration of Voriconazole for the Treatment of Aspergillosis: A Case Analysis

Luo Menglin, Cai Xiaoli, Ye Fei

Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of The Army Medical University, Chongqing 400037, China

**ABSTRACT** Clinical pharmacists participated in the treatment of a rare CYP2C19 fast-metabolizing patient who was treated with voriconazole for invasive aspergillosis infection, and analyzed the reasons for the excessively low blood concentration of voriconazole in the treatment process of this patient, and adjusted the blood concentration of voriconazole with esomeprazole. It provides reference for the clinical treatment of refractory pulmonary aspergillosis and promotes the rational use of antibiotics in clinical practice.

**KEY WORDS** Clinical pharmacists; Voriconazole; Esomeprazole; Aspergillus; Drug interactions; Pharmaceutical care

侵袭性肺曲霉菌是血液病患者最常见的感染性疾病之一<sup>[1]</sup>。伏立康唑在侵袭性肺曲霉病的预防和治疗中占有极其重要的地位<sup>[2]</sup>。伏立康唑的临床疗效与其血药浓度相关<sup>[2]</sup>,而伏立康唑血药浓度受到CYP2C19基因多态性影响<sup>[3]</sup>。艾司奥美拉唑属于质子泵抑制剂,临床常用于治疗非食管静脉曲张性上消化道出血,同时该药对CPY2C19具有较强抑制作用<sup>[4]</sup>,理论上可提高伏立康唑的血药浓度。本文报道1例CYP2C19快代谢的曲霉菌感染患者使用伏立康唑的治疗过程,临床药师利用艾司奥美拉唑抑制CYP2C19活性,调整伏立康唑血药浓度治疗侵袭性肺曲霉菌感染,旨在为临床处理难治性曲霉菌感染提供参考。

### 1 病史摘要

患者女,65岁,身高159 cm,体重38 kg,因“确诊非霍奇金淋巴瘤6月余,咳嗽、咳痰、发热3天”于

2016年10月30日收住入我院血液科。患者2016年3月4日因急性腹痛于我院行剖腹探查术,病理诊断为非霍奇金淋巴瘤,弥漫大B细胞型。2016年3月12日开始行8个周期化疗。此次入院为第8周期化疗后2+周。患者2016年10月27日开始出现咳嗽咳痰,咳白色黏液痰,呼吸困难,1d后出现发热,最高低温39℃(自测)。外院胸部CT示:沿支气管行走弥漫分布的云雾状阴影、小结节,于外院使用“头孢哌酮/舒巴坦3g q8h”抗感染治疗,自觉症状加重,为求进一步诊治,收住我科。

患者既往体健,否认结核、肝炎等传染病史,否认心脑血管病史。入院体检:T 39℃,P 110次/min, R 24次/min, BP 137/79 mmHg;神清,呼吸稍促,口唇无发绀,声音嘶哑,咽部充血,双肺未闻及干湿性啰音。血常规、尿常规、肝功能、肾功能未见明显异常;无吸氧情况下血气分析示:I型呼吸衰竭;C反应蛋白55.3 mg·L<sup>-1</sup>,降钙素原0.83 μg·L<sup>-1</sup>。入院诊

基金项目:陆军军医大学科技创新能力提升专项项目(编号:2019XLC3023)

通信作者:叶飞 Tel:(023)68755407 E-mail:yefei198602@126.com

断:①社区获得性肺炎;②非霍奇金淋巴瘤,弥漫大B细胞型。

患者入院后完善痰涂片+痰培养、真菌G实验、GM实验,继续给予头孢哌酮/舒巴坦3g q8h抗感染治疗,给予鼻导管吸氧对症支持治疗。患者症状未见明显缓解,11月3日痰培养结果:曲霉菌生长。医嘱加用伏立康唑注射剂(辉瑞制药,批号:20160703),根据说明书推荐剂量,给予100mg(首剂加倍),ivd,q12h。患者治疗后情况并未见好转,咳嗽咳痰仍加重,体温升高。11月5日肺部CT示:右肺中叶见结节影,周围伴晕征,考虑曲霉菌可能。医师考虑到抗感染效果不佳,调整伏立康唑剂量为200mg(首剂加倍)q12h,联合卡泊芬净50mg(首剂70mg),ivd,qd治疗,并请临床药师会诊。11月6日临床药师建议进行伏立康唑血药浓度监测,同时进行曲霉菌药敏试验。药敏试验结果示:烟曲霉,伏立康唑、卡泊芬净敏感,两性霉素敏感,氟康唑耐药。患者仍诉咳嗽咳痰加重,痰液拉丝,喘憋明显,每日仍发热。11月9日伏立康唑血药浓度监测结果:血药谷浓度低于检测限。药师查房后考虑,患者体重仅38kg,予常规剂量伏立康唑,其血药谷浓度却未能达标( $1\sim 5.5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ),推测可能该患者为CYP2C19基因快代谢或超快代谢型,建议进行CYP2C19基因多态性检测。检测结果为CYP2C19\*1\*17,提示为超快代谢型。根据CPIC<sup>®</sup> Guideline<sup>[5]</sup>,需更换为两性霉素B,但由于两性霉素B不良反应较大,患者拒绝使用。11月9日临床医师将伏立康唑剂量调整为300mg q12h,并监测血药浓度。3d后患者出现了明显I型呼吸衰竭,需进行无创机械通气;且大便隐血试验阳性,考虑应激性溃疡。11月12日临床药师查房后建议加用艾司奥美拉唑20mg,ivd,qd,更换方案后3d,伏立康唑血药浓度监测结果:谷浓度为 $2.07\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,已达标。患者发热、咳嗽、咳痰等症状均有明显改善。采用此方案治疗1个月后,患者于2017年1月9日好转出院,继续口服伏立康唑与艾司奥美拉唑,患者逐月门诊随访肺部CT,均较前明显吸收,复查肝、肾功能未见明显异常,疗程6个月,未见复发。

## 2 讨论

### 2.1 临床疗效与伏立康唑血药浓度

伏立康唑是侵袭性曲霉菌感染的一线用药,起效快,抗菌谱广,但不良反应明显,如肝毒性、神经毒性(幻觉、脑病、神经病)、视觉障碍等<sup>[2]</sup>。伏立康唑

的药物代谢动力学呈现非线性特征,个体间存在较大差异,剂量与药物浓度无明确相关性。研究表明同一剂量不同个体间药物浓度差异较大,相同个体给予不同剂量也存在较大差异<sup>[3]</sup>。因此,使用伏立康唑时进行血药浓度监测是必要的。欧洲感染病协会(ECSMID)2017年曲霉菌指南<sup>[2]</sup>中推荐,对于所有接受伏立康唑治疗的患者均应进行血药浓度监测(II级证据,A级推荐),同时建议有效的血药浓度范围为 $1\sim 5.5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。Wang等<sup>[6]</sup>对中国人群研究显示,伏立康唑有效血药浓度范围为 $1\sim 4\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。目前国内外主流观点认为,为达到可接受的临床疗效,伏立康唑最小谷浓度应 $\geq 1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。本例患者治疗初期,依据药敏结果使用伏立康唑,但谷浓度并未达到 $1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,患者表现为咳嗽、咳痰加重,痰液拉丝,喘憋明显,每日仍发热。后续调整给药方案后,复查伏立康唑谷浓度达到 $2.07\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,患者临床症状亦有明显改善,治疗有效。表明伏立康唑血药谷浓度与临床有效率有一定相关性。

### 2.2 CYP2C19基因多态性与伏立康唑血药浓度

伏立康唑主要在肝脏内通过细胞色素P450酶(CYP450)代谢,其中CYP2C19是其代谢途径<sup>[3]</sup>。CYP2C19可将伏立康唑转换为无活性的代谢产物伏立康唑-N-氧化物。CYP2C19存在基因多态性<sup>[3]</sup>,亚洲人群中43%~46%为CYP\*1\*2、\*1\*3、\*2\*17、\*3\*17等中间代谢型(IM),仅有1%为\*1\*17、\*17\*17等超快代谢型(UM)。多篇文献研究表明,伏立康唑血药谷浓度与CYP2C19基因多态性相关<sup>[7-9]</sup>。CPIC<sup>®</sup> Guideline<sup>[5]</sup>认为,CYP2C19 UM患者使用伏立康唑,可能由于血药浓度过低而导致疗效不佳,建议更换为其他药品。本例患者CYP2C19基因多态性检测结果为UM,指南推荐调整为两性霉素B,但由于患者因其不良反应较多而拒绝使用。故临床药师建议加大伏立康唑给药剂量,同时给予CYP2C19抑制药,从而提高伏立康唑血药谷浓度。

### 2.3 艾司奥美拉唑与伏立康唑血药浓度

艾司奥美拉唑是CYP2C19的抑制药,Niece等<sup>[10]</sup>建立体外模型,将伏立康唑与5种不同的质子泵抑制药(PPI)泮托拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑、奥美拉唑和艾司奥美拉唑联用,并监测伏立康唑血药浓度,结果所有的PPI均能提高伏立康唑血药浓度,其中艾司奥美拉唑能将伏立康唑血药浓度升高51%,而兰索拉唑仅升高31%,奥美拉唑仅升高22%。Natalie等<sup>[11]</sup>报道1例颅内曲霉菌感染的

CPY2C19 UM 快代谢患者,给予伏立康唑 400 mg q12h,血药浓度仅  $0.3 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,随即加量至 300 mg q8h,血药浓度上升至  $0.6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ;继续给予奥美拉唑 40 mg 后,患者伏立康唑血药浓度迅速升至  $1.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,且取得较好的临床疗效。上述研究提示,艾司奥美拉唑是对伏立康唑血药浓度影响最大的 PPI,可较大程度地提升患者伏立康唑血药浓度。且本例患者治疗过程中,由于呼吸衰竭需机械通气,导致患者出现大便隐血阳性,存在应激性溃疡的可能,因此使用艾司奥美拉唑具有用药指征,同时还能通过抑制 CYP2C19 活性,而提高伏立康唑的血药谷浓度。但该患者解除应激性溃疡的高危因素后,继续使用艾司奥美拉唑长达 6 个月,其用药合理性值得商榷。长期使用 PPI 制剂可能导致患者艰难梭菌感染、其他肠道感染、显微镜结肠炎、骨折、间质性肾炎等不良反应风险升高。临床药师在与患者沟通真菌治疗风险与 PPI 相关不良反应后,患者决定继续采用艾司奥美拉唑联合伏立康唑的治疗方案,最终治疗 6 个月,未见上述 PPI 相关不良反应发生,同时曲霉治疗有效,未见复发。

### 3 小结

依据血药浓度监测结果结合患者具体情况指导用药,是提高临床疗效和减少不良反应的保障。本病例的治疗实践中,临床药师利用艾司奥美拉唑抑制 CYP2C19 UM 患者的酶活性,提高伏立康唑血药谷浓度,最终取得了良好的临床结局,未见明显不良反应发生,为今后临床处理难治性曲霉菌感染提供一定参考。

### 参 考 文 献

- Sun Y, Huang H, Chen J, et al. Invasive fungal infection in patients receiving chemotherapy for hematological malignancy: a multicenter, prospective, observational study in China [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(2): 757-767
- Ullmann AJ, Aguado JM, Alikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24(Suppl 1): e1-e38
- 李晓菲, 于彩媛, 程毅, 等. 细胞色素 P450C19 基因多态性对健康受试者伏立康唑药代动力学影响的系统评价 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(3): 267-269
- Blume H, Donath F, Warnke A, et al. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors [J]. *Drug Saf*, 2006, 29(9): 769-784
- CPIC® Guideline. Annotation of CPIC Guideline for voriconazole and CYP2C19 [DB/OL]. (2019) [2017-01-05] <https://www.pharmgkb.org/guideline/PA166161537>
- Wang TT, Zhu H, Dong YL, et al. Efficacy and safety of voriconazole and CYP2C19 polymorphism for optimized dosage regimens in patients with invasive fungal infections [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(5): 436-442
- Aniwa O, Egelund EF, Abdullah A, et al. CYP2C19 polymorphisms and therapeutic drug monitoring of voriconazole: Are we ready for clinical implementation of pharmacogenomics? [J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(7): 703-718
- Scholz I, Oberwittler H, Riedel KD, et al. Pharmacokinetics, metabolism and bioavailability of the triazole antifungal agent voriconazole in relation to CYP2C19 genotype [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 68(6): 906-915
- Shi HY, Yan J, Zhu WH, et al. Effects of erythromycin on voriconazole pharmacokinetics and association with CYP2C19 polymorphism [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, 66(11): 1131-1136
- Niece KL, Boyd NK, Akers KS, et al. *In vitro* study of the variable effects of proton pump inhibitors on voriconazole [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(9): 5548-5554
- Natalie KB, Cindy LZ, Swancutt MA, et al. Utilization of omeprazole to augment subtherapeutic voriconazole concentrations for treatment of aspergillus infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(11): 6001-6002

(2021-02-15 收稿 2021-04-19 修回)