

血药浓度监测在肝衰竭患者应用伏立康唑治疗肺部感染中的作用

彭文绣^{1*},任秋霞¹,李璇¹,叶郁芊²,朱红¹,刘峰群^{1#}(1.解放军第302医院药学部,北京 100039;2.北京大学医学部,北京 100191)

中图分类号 R978.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0267-02
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.41

摘要 目的:探讨临床药师进行血药浓度监测在肝衰竭患者应用伏立康唑治疗侵袭性肺部真菌感染中的作用。方法:临床药师在参与使用伏立康唑治疗侵袭性曲霉菌病合并肝衰竭患者的过程中,定期监测患者血药浓度,排查不良反应原因,协助医师为患者调整伏立康唑用药方案,评价药物治疗效果。结果:医师采纳临床药师建议,患者不良反应症状消失,避免了伏立康唑的蓄积中毒,感染好转。结论:临床药师参与治疗过程、进行血药浓度监测对药物治疗有指导作用,可确保患者用药安全、有效。

关键词 肝衰竭;伏立康唑;血药浓度监测;药学监护;不良反应

Role of Blood Concentration Monitoring on Voriconazole Therapy for Patients with Liver Failure

PENG Wenxiu¹, REN Qiuxia¹, LI Xuan¹, YE Yuqian², ZHU Hong¹, LIU Fengqun¹(1. Dept. of Pharmacy, No. 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China; 2. Health Science Center, Peking University, Beijing 100191, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the process of clinical pharmacists participating in the voriconazole anti-fungal therapy for patients with liver failure. METHODS: Clinical pharmacists participated in the voriconazole therapy for patients with invasive Aspergillus disease complicated with liver failure, monitored blood concentration regularly, check the reasons for ADR, assisted physicians to adjust voriconazole therapy plan and evaluate therapeutic efficacy. RESULTS: Physicians adopted the suggestion of clinical pharmacists, and patient's ADR disappeared to avoid cumulative intoxication of voriconazole and promote infection recovery. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists participate in treatment and carry out blood concentration monitoring to guide drug therapy and guarantee the safety and effectiveness of drug use.

KEYWORDS Liver failure; Voriconazole; Blood concentration monitoring; Pharmaceutical care; ADR

血药浓度监测是以药动学原理为指导,分析测定药物在血液中的浓度,用以评价疗效或制订给药方案。临床药师可根据血药浓度监测结果,结合患者具体情况,提供个体化的给药建议,提高药物治疗水平,达到临床安全、合理、有效用药的目的。本文结合临床药师参与1例侵袭性曲霉菌病合并肝衰竭患者的药物治疗,探讨临床药师进行血药浓度监测对药物治疗的指导作用。

1 病例资料

患者,男性,21岁。无明显诱因出现纳差、厌油、恶心。1周后出现发热,体温38.6℃,持续2h后自行降至正常,伴轻微畏寒、寒战,无其他不适。2d后出现眼黄,至他院就诊,予常规抗感染及保肝治疗后仍发热,体温达40.1℃,服退热药后体温降至正常。因“面色萎黄,皮肤、巩膜重度黄染”转入我院。

入院体检:体温38.9℃,心率89次/min,呼吸18次/min,血压120/76 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。C反应蛋白(CRP)0.6 g/L,降钙素原(PCT)<0.05 ng/ml正常,前白蛋白(PA)43.3%;血常规:白细胞(WBC)7.58×10⁹ L⁻¹,中性粒细胞百分比(N%)72%;肝功能:直接胆红素(DBIL)199.3 μmol/L,总胆红素(TBIL)256.7 μmol/L,丙氨酸转氨酶(ALT)429 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)798 U/L。

入院诊断:亚急性肝衰竭;发热原因待查。

2 治疗过程

患者入院后给予注射用还原型谷胱甘肽1.2 g, ivgtt, qd保

*药师。研究方向:临床药学。电话:010-66933364。E-mail: pengwx210@126.com

#通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:010-66933364。E-mail: liufengqun151@sina.com

肝,异甘草酸镁注射液100 mg, ivgtt, qd降酶,复方茵陈注射液50 ml, ivgtt, qd退黄等对症治疗,进一步完善相关检查,明确诊断。因患者持续高热,感染科专家全面评估后提示可短期应用激素治疗,建议给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg, ivgtt, qd, 治疗5d后患者病情好转,逐步减量。

入院第9~36天,患者接受激素治疗后无发热症状。第25天,患者肺部CT示双肺多发斑片状及结节状高密度影,提示感染性病变,痰涂片示真菌孢子及菌丝,痰培养结果示烟曲霉菌,明确诊断为侵袭性肺部真菌感染,给予伏立康唑治疗至患者病情好转后停用。

3 药学监护

3.1 抗感染治疗

该患者曾行骨髓穿刺术,淋巴细胞亚群结果示细胞及体液免疫明显抑制,免疫力降低,同时使用免疫抑制剂,为侵袭性曲霉菌易感人群。患者感染起病急,需进行强力抗真菌治疗。根据美国感染病学会(IDSA)指南推荐,可首选伏立康唑进行治疗;但患者为亚急性肝衰竭,Child-Pugh评分为C级,尚无此类患者服用伏立康唑的给药方案。临床药师提出可参照伏立康唑说明书中轻/中度肝硬化患者(Child-Pugh A/B)的给药剂量进行初始治疗,在第1个24 h给予伏立康唑负荷剂量400 mg, po, q12 h,之后给予维持剂量100 mg, po, q12 h,医师采纳。考虑患者肝功能基础差,临床药师建议在第5次给药前留取血样,测定血药浓度达稳态后的谷浓度,并根据结果及时调整给药方案。在患者第3天晨起服用伏立康唑前留取血样,结果示伏立康唑血药浓度为5.59 mg/L,略高于国外文献^[1]报道的伏立康唑安全有效浓度范围1~5.5 mg/L,患者未见相关不良反应,维持原治疗方案。

3.2 不良反应原因排查

患者肝功能反复异常,黄疸居高不下,血氨水平偏高,医师给予门冬氨酸鸟氨酸 20 ml, ivgtt, qd+乳果糖 15 ml, po, bid 脱氨治疗以预防肝性脑病的发生。患者使用伏立康唑抗真菌第 5 天出现左手细微震颤,血氨 98.7 $\mu\text{mol/L}$, 临床药师提示不排除肝性脑病可能,给予门冬氨酸鸟氨酸 40 ml, ivgtt, qd 加量对症治疗。4 d 后患者手颤较前更明显,经门冬氨酸鸟氨酸脱氨治疗后血氨已降至 58.6 $\mu\text{mol/L}$, 临床药师提示应注意排查其他可致手颤的药物并审核医嘱,发现伏立康唑为患者近期医嘱新增药物。伏立康唑常见视觉障碍、发热、皮疹、肝功能指标异常等不良反应^[2],进一步查阅药品说明书发现,伏立康唑可致神经系统损伤出现震颤等罕见不良反应症状。患者手颤方式为左右翻转,非肝性脑病的扑翼样震颤,临床药师建议进行血药浓度监测,进一步明确致手颤药物。患者次日晨起服药前取血测得伏立康唑血药谷浓度为 8.10 mg/L,明显高于安全浓度范围,考虑患者手颤为伏立康唑中毒所致,临床药师建议伏立康唑治疗剂量再次减半,调整为 100 mg, po, qd, 继续监测血药浓度,医师采纳。

3.3 肝衰竭患者与药物清除

患者伏立康唑剂量再次减半的治疗过程中,药品不良反应加重,出现四肢及唇部的大范围震颤,尤以左侧明显,伏立康唑血药浓度检测结果为 7.52 mg/L 和 7.03 mg/L。排除药物相互作用等原因,考虑伏立康唑经肝脏代谢,肝功能异常患者伏立康唑的消除速率常数和清除率明显降低、 $t_{1/2}$ 延长、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 增加^[3],此患者为不明原因肝衰竭,肝功能基础差,清除率低,怀疑伏立康唑在患者体内有蓄积。临床药师考虑目前患者不良反应加重,血药浓度较高,建议于第 42 天停药 1 d,清除蓄积,再根据血药浓度监测结果调整剂量。第 43 天,患者不良反应好转,双手颤抖较前明显减轻,双下肢和嘴唇震颤消失,医师调整剂量为 100 mg, po, qod。之后患者震颤症状逐步消失,再次监测伏立康唑血药谷浓度为 5.22 mg/L,可进一步判定患者震颤与伏立康唑血药浓度过高有关。

3.4 不良反应耐受

第 49 天,患者伏立康唑血药浓度为 3.20 mg/L,考虑患者已无震颤症状,但肺部情况略有反复,予将伏立康唑加至 100 mg, po, qd, 继续观察。第 53 天,患者再次出现手颤,伏立康唑血药谷浓度为 3.89 mg/L,服药 2 h 后峰浓度为 4.47 mg/L。临床药师认为,患者血药谷浓度与峰浓度均在治疗范围内,且 3 d 后手颤症状好转直至消失,考虑为不良反应耐受。患者肺部 CT 示感染好转,不影响其疗效,可不再更改伏立康唑剂量,以 100 mg, po, qd 持续至临床症状、影像学结果均好转后停用^[4]。

4 讨论

传统的药物治疗方案制订是参照说明书或相关指南推荐的平均剂量给药,用药的最终结果是仅部分患者得到有效治疗,部分患者未能达到预期疗效或出现毒性反应。临床药师进行血药浓度监测的临床实践充分肯定了其对于药物治疗的指导作用,对提高合理用药水平具有重要意义。

伏立康唑作为新一代三唑类抗真菌药,具有抗菌谱广、抗菌效力强的特点。2008 年 IDSA 临床使用指南中指出:治疗侵袭性肺曲霉病首选伏立康唑。然而,伏立康唑体内代谢呈非线性药动学特性,主要通过肝脏细胞色素 P₄₅₀(CYP)同工酶 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4 代谢,代谢酶在人群中的遗传多态性导致相同剂量在不同个体会产生血药浓度差异^[5],且其血浆谷浓度的高低与可预测临床反应的 AUC 值有很好的相关性^[6]。肝病患者有肝功能损伤,其代谢酶含量和活性降低,进而影响药物清除率,使血药浓度升高, $t_{1/2}$ 显著延长^[7]。该患者为不明原因肝衰竭,肝损伤严重,Child-Pugh 评分达 C 级,对伏立

康唑的代谢清除速率严重降低,按常规剂量给药会造成药物在患者体内蓄积,血药浓度持续升高,不良反应风险增大。为确保伏立康唑临床疗效和降低不良反应发生率,通过血药浓度监测调整给药剂量,设计个体化的给药方案显得尤为重要。

伏立康唑疗效和不良反应具有明显的浓度依赖性^[8]。Pascual A 等^[9]的研究表明,当血药谷浓度 < 1.0 mg/L 时,药物有效性明显降低;当血药谷浓度 > 5.5 mg/L 时,肝功能损伤和神经毒性(头昏/幻觉)等不良反应的发生率明显升高。该患者在血药谷浓度偏高的情况下未发生伏立康唑常见的肝毒性和神经毒性反应,而出现了较罕见的四肢及嘴唇震颤,此症状在严重肝功能异常患者中易与肝性脑病症状相混淆,应引起医务人员的注意。调整该患者伏立康唑剂量之后,血药浓度已降至安全范围内却再次出现轻微手颤,考虑为患者逐步耐受。该病例提示,由于个体差异,安全浓度范围只是相对的,不能盲目参照,必须结合临床实践,针对患者的临床表现和疗效制订合理的治疗方案,若患者震颤症状持续不见好转,医师应考虑停药或换药治疗。

值得关注的是,该患者为亚急性肝衰竭,Child-Pugh 评分为 C 级,尚无此类患者应用伏立康唑的研究,伏立康唑有进一步加重肝功能损伤的风险,因此严重肝功能损害的患者在应用伏立康唑时必须权衡利弊,当利大于弊的情况下,也须密切监测药物的毒性反应。该患者在应用伏立康唑过程中肝功能指标未显示肝功能进一步恶化。

目前,我国开展伏立康唑血药浓度监测的医疗机构较少,鉴于伏立康唑个体差异大,其疗效和不良反应浓度依赖性显著,建议临床进行血药浓度监测,若出现不良反应,可经验性调整给药剂量甚至停药,必要情况可留取血液标本,送至其他机构进行伏立康唑血药浓度监测。该病例中,临床药师积极发挥协同作用,为重症肝功能不全患者使用伏立康唑抗真菌治疗提供了实践参考,确保了患者用药安全、有效。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 朱萍,蒋正立.伏立康唑的不良反应综述[J]. *中国药业*, 2011, 20(23): 95.
- [3] 何高丽,张菁.伏立康唑治疗药物浓度监测的探讨[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2014, 14(1): 77.
- [4] 吴笑春,苏丹,周帆,等.成年及危重患者肺部真菌感染治疗指南[J]. *医药导报*, 2011, 30(11): 1.
- [5] Lee S, Kim BH, Nam WS, et al. Effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics of voriconazole after single and multiple doses in healthy volunteers[J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(2): 195.
- [6] Hope WW. Population pharmacokinetics of voriconazole in adults[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(1): 526.
- [7] Weiler S, Zoller H, Graziadei I, et al. Altered pharmacokinetics of voriconazole in a patient with liver cirrhosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(9): 3 459.
- [8] Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(1): 24.

(收稿日期:2015-02-25 修回日期:2015-11-25)

(编辑:陶婷婷)