

## 临床药师参与处置伏立康唑致血液系统肿瘤患者视觉障碍的临床实践

樊蓉, 党大胜, 赵庆春, 史国兵 (沈阳军区总医院药剂科, 辽宁 沈阳 110840)

**[摘要]** 目的 通过临床药师参与一例血液系统肿瘤并粒细胞缺乏患者长期服用伏立康唑片剂后出现视觉障碍不良反应的临床实践过程, 探讨临床药师的服务模式、药学监护内容及临床药师应具备的基础知识和技能。方法 对病例的病史、用药史、当前用药进行全面系统回顾, 利用药品不良反应因果关系判别方法分析患者反应与用药间相互关系, 考察药物浓度影响因素, 提出改进用药的建议。结果 医师接受药学建议, 减少合并用药奥美拉唑的剂量以减轻肝药酶抑制, 降低对伏立康唑浓度干扰。10 d后患者视觉障碍症状缓解。结论 临床药师应具备灵活运用所学药学知识的能力, 能通过独立思考判断与评估用药后可能产生的效益及风险, 制定药学监护计划, 减少或避免药源性损伤。

**[关键词]** 伏立康唑; 不良反应; 临床药师

**[中图分类号]** R978.5 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1006-0111(2013)04-0307-03

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.04.020

## Practice of clinical pharmacists participating in treatment of visual impairment caused by voriconazole in a patient of multiple myeloma

FAN Rong, DANG Da-sheng, ZHAO Qing-chun, SHI Guo-bing (Department of Pharmacy, General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang 110840, China)

**[Abstract]** **Objective** To discuss the service mode, contents of pharmaceutical care and the basic knowledge and skills that a clinical pharmacist should master by participating in treatment of visual impairment caused by voriconazole in a patient of multiple myeloma. **Methods** The case history, past medication and ongoing administration of the patient of multiple myeloma were systematically analyzed to find out the relationship between the adverse reaction and the combined medication. Then rational advice was given according to the pharmacological characteristics and drug concentration of voriconazole. **Results** The physician accepted the advice and reduced the dose of omeprazole for less suppression of hepatic drug metabolizing enzyme and fewer disturbances on dose of voriconazole. Ten days later visual impairment of the patient was improved. **Conclusion** Clinical pharmacists should be good at flexibly using pharmacological knowledge, evaluating the effects and risks of medication and planning for pharmaceutical care to reduce or avoid subsequent drug impairment.

**[Key words]** voriconazole; adverse reaction; clinical pharmacist

临床药学是医院药学转型的重要服务形式, 而临床药师则是其中的重要角色。国内对于临床药师的工作模式一直处于探索阶段, 尚未形成成熟的固定模式。本文通过对血液科临床药学服务实践中的个案分析, 以探讨临床药师的服务模式、药学监护内容及临床药师应具备的基础知识。

### 1 病例分析

**1.1 病例简介** 患者, 男, 55岁, 因“腰痛、活动受限4年, 加重1周”入院。病史: 患者2007年4月因“腰痛”就诊, 经检查诊断为“多发性骨髓瘤 IgG型”, 先后给予 VAD 方案 (长春新碱 + 阿霉素 + 地

塞米松)、干细胞移植、亚砷酸、M<sub>2</sub> (卡氮芥 + 环磷酰胺 + 长春新碱 + 美法仑 + 泼尼松)、PD (硼替佐米 + 地塞米松)、硼替佐米 + VAD、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体联合沙利度胺、雷利度胺 + 地塞米松等治疗。治疗期间, 曾出现严重神经毒性反应, 表现为双下肢疼痛无力, 予营养神经及对症治疗后好转。2010年12月因咳嗽、胸痛、发热入院, 诊断为自发性气胸、双肺炎, 行胸腔闭式引流术治疗, 抗细菌感染先后给予哌拉西林/他唑巴坦钠、左氧氟沙星氯化钠。因患者长期粒细胞缺乏, 为预防曲霉菌感染, 于2010年12月29日开始口服伏立康唑片 200 mg, 每日2次, 5周后症状缓解出院。此后继续服用伏立康唑片。2011年2月中旬因腰痛加重再次入院。血常规检查示: 白细胞计数  $3.8 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞绝对数  $0.3 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞百分比 8.2%; 淋

**[作者简介]** 樊蓉 (1979-), 女, 硕士, 主管药师。Tel: (024)28851126, E-mail: fanrong1979@163.com.

**[通讯作者]** 史国兵。E-mail: sy\_pharmacist@163.com.

巴细胞绝对数  $2.7 \times 10^9/L$ , 淋巴细胞百分比 72.1%; 单核细胞绝对数  $0.7 \times 10^9/L$ , 单核细胞百分比 17.7%。生化检查: 血清  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶 249 U/L, 血清胆红素正常。胸部 X 线示双肺炎症, 右侧气胸。诊断: 多发性骨髓瘤 III 期 A 组, 双肺炎症, 右侧气胸。考虑患者病情较前次无重大变化, 延续此前主要药物治疗方案: ①抑制血管新生: 雷利度胺 10 mg 口服 1/d、地塞米松片 9 mg 口服 1/d; ②抗感染治疗: 伏立康唑片 200 mg 口服 2/d; 先后分别给予静滴左氧氟沙星氯化钠注射液 0.5 g, 1/d, 静滴注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠 4.5 g, 1/8 h; ③其他辅助治疗: 口服奥美拉唑镁肠溶片 20 mg, 2/d, 保护胃黏膜; 静滴谷胱甘肽 1.8 g, 1/d, 保肝等。患者于入院后第 5 天(即服用伏立康唑片 6 周后)出现双眼干涩、异物感、畏光、视物模糊。医生考虑患者可能因化疗后的神经毒性所致或为药物不良反应, 咨询临床药师。

**1.2 分析与建议** 临床药师进行用药查房, 详细了解患者症状、生活习惯、既往用药史及不良反应历史, 并复习患者病史, 综合分析患者个体化情况和现用药物, 从药物不良反应、药物相互作用、疾病进展等药学角度分析阐述观点, 考虑该病例视觉改变原因与伏立康唑有关, 并提出处理建议。

**1.2.1 药物不良反应** 虽然化疗药物可能导致神经毒性, 但从出现眼部症状与用药时间分析, 患者出现的双眼干涩、异物感、畏光、食物模糊等不适症状, 应与所用的伏立康唑片有关。据文献报道, 伏立康唑不良反应中视觉障碍较为常见<sup>[1]</sup>, 临床试验中, 伏立康唑的不良反应发生率为 29.26%, 其中 15.63% 的患者曾出现视觉改变、视觉增强、视力模糊、色觉改变和/或畏光等视觉相关性不良反应<sup>[2]</sup>。文献报道该反应一般为轻度, 可能与较高的血药浓度和/或剂量有关。

**1.2.2 药物相互作用** 该患者在使用伏立康唑片同时服用奥美拉唑, 这两种药物间存在相互作用。奥美拉唑在体内通过 CYP2C19 代谢, 而伏立康唑对 CYP2C19 有很强的亲和力, 不仅是 CYP2C19 的底物, 也是其抑制剂。当奥美拉唑与伏立康唑合用时, 奥美拉唑的  $C_{max}$  和 AUC 分别增高 116% 和 280%, 伏立康唑的  $C_{max}$  和 AUC 分别增高 15% 和 41%<sup>[3]</sup>。

### 1.2.3 用药调整思考

**1.2.3.1 是否停药** 血液系统恶性肿瘤合并侵袭性真菌感染的发病率逐年提高, 但真菌的检出率较低, 多数情况下需要对患者进行经验性治疗。尤其在粒缺患者中, 早期经验性治疗对改善患者预后尤为重要<sup>[4]</sup>。该患者具备了侵袭性肺部真菌感染的

危险因素, 加之使用多种抗菌药物治疗效果不显著, 故有必要使用抗真菌治疗。侵袭性肺部真菌感染可能的菌株为念珠菌、曲霉菌、隐球菌、毛霉菌等。其中念珠菌通常疗程为 2~4 周, 药物选择范围广泛, 多数抗真菌药均敏感; 曲霉菌深部感染相对少见, 但有效药物较少, 且一般疗程长达 3~6 个月。该患者多次住院均患双肺炎症, 免疫功能低下, 曲霉菌深部感染可能性较大, 现用药疗程不足, 需继续治疗, 不应停药。

**1.2.3.2 是否换药** 治疗真菌的药物有多烯类、唑类、棘白菌素类。作为抗真菌治疗的标志性药品——多烯类的两性霉素 B, 因具有严重的肾毒性, 目前应用较少, 而其脂质体制剂价格昂贵也限制了临床使用; 唑类中的氟康唑与伊曲康唑有损害肝功能的风险, 伏立康唑静脉给药有肾功能损害风险; 棘白菌素类中卡泊芬净与米卡芬净均有肝功能损害的风险, 其中卡泊芬净肝功能损害发生率较低, 是静脉给药的较好选择, 但其价格昂贵, 每日治疗成本近两千元, 难以长期坚持治疗。患者病情较为平稳, 无需注射给药; 之前曾长期接受抗真菌治疗而疗效并不显著, 考虑为普通抗真菌药物耐药株, 有必要使用较少耐药的抗真菌药物; 另外, 该患者肝功能有损害, 应避免使用肝损伤较大的产品。采用口服剂型能够满足该例患者治疗需要且更为经济方便, 有利于提高患者用药依从性, 坚持长期治疗从而保证临床疗效。故无需换药, 仍可继续使用伏立康唑片口服治疗。

**1.2.4 处理意见** 根据文献报道<sup>[5]</sup>, 伏立康唑所致的视觉障碍与其血药浓度呈正相关, 并且通常为一过性, 停药后可恢复。对于该患者目前的不适感, 可通过将相关药物减量或更换药物后控制血药浓度得以减轻, 或使用羟糖苷滴眼液暂时缓解症状。影响伏立康唑血药浓度的奥美拉唑属质子泵抑制剂, 同类常用药物为埃索美拉唑与泮托拉唑, 埃索美拉唑受肝药酶影响小于奥美拉唑, 但其价格昂贵; 泮托拉唑虽受肝药酶影响较小, 但鉴于奥美拉唑与伏立康唑的相互作用关系明确, 疗效确切且剂量调整后更经济, 故建议暂不更换药物, 将奥美拉唑减量, 以降低伏立康唑的血药浓度。

**1.2.5 结果** 医师采纳临床药师建议, 调整药物治疗: 将奥美拉唑用量减半, 调整为 10 mg。10 d 后患者视觉不适症状好转。

## 2 讨论

临床药师最重要的是要深入“临床”, 能够在临床中发现问题, 并在临床中解决问题。与医生、护

士、营养师及心理咨询师组成健康服务团队,工作于临床一线,为患者提供全方位的技术服务。在临床查房中,充分与患者交流,与团队中其他成员沟通,才能使药师充分了解患者全面的信息,运用自己的药学知识服务于患者,力争做到用药安全、有效、经济、适当。

临床药师应具备灵活运用所学药学知识的能力,能通过独立的思考判断来评估用药后可能产生的效益及风险,制定药学监护计划,针对药物疗效和主要副作用,特别是能够导致药源性疾病的严重不良反应,设立合理的监护指标和监护周期,为以医师为核心的临床治疗团队保驾护航。

### 【参考文献】

[1] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学,第17版[M].北京:人

民卫生出版社,2011:118.

- [2] 官东秀,冯祚臻,俸小平,等. 伏立康唑药物不良反应文献分析[J]. 齐鲁药事,2009,28(8):507.
- [3] Nolan W, Keith T, Lynn P, *et al.* Effect of omeprazole on the steady-state pharmacokinetics of voriconazole[J]. *Br J Clin Pharmacol*,2003,56 Suppl 1:56.
- [4] Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, *et al.* Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study[J]. *Clin Infect Dis*, 2005,41(9):1242.
- [5] 高宁舟,沈杰,宋钟娟,等. 三唑类抗真菌药物治疗药物监测的研究进展[J]. 药学服务与研究,2009,9(5):336.

[收稿日期]2012-08-15

[修回日期]2012-09-19

(上接第303页)

备,精密吸取供试品溶液和对照品溶液各10 μl,注入液相色谱仪,在“2.2”色谱条件下进行测定,记录

峰面积,按照标准曲线法计算  $R_{g_1}$ 、 $R_e$ 、 $R_{b_1}$  的质量分数,结果见下表。

表2 三批样品含量测定结果

批号	人参皂苷 $R_{g_1}$		人参皂苷 $R_e$		人参皂苷 $R_{b_1}$	
	含量(mg/g)	RSD(%)	含量(mg/g)	RSD(%)	含量(mg/g)	RSD(%)
20100521	0.24	0.96	3.08	1.02	3.46	1.42
20100627	0.29	1.31	3.17	0.29	3.50	1.18
20100729	0.25	1.28	3.11	1.33	3.47	0.65

### 3 讨论

按“2.2”项下色谱条件测定混合对照品溶液和供试品溶液,根据混合对照品溶液的色谱图(见图1)可见,  $R_{g_1}$  和  $R_e$  基本分开,且峰形较好,经计算得分离度  $> 1.7$ ,  $R_{g_1}$ 、 $R_e$ 、 $R_{b_1}$  在本实验条件下的色谱峰较为对称,不对称因子变化范围为  $0.9 \sim 1.1$ ,符合系统适用性条件,可以根据峰面积进行准确定量分析。经方法学考察结果可见,仪器精密密度良好,此方法重现性好,稳定可靠,简便易操作,是一种对耐力胶囊3号进行质量控制的较好方法。

### 【参考文献】

[1] 中国药典2010版.一部[S]. 2010:122.

- [2] 刘莉,程龙琼,周世玉. 西洋参中人参皂苷  $R_{g_1}$ 、人参皂苷  $R_e$  和人参皂苷  $R_{b_1}$  的含量测定[J]. 医药导报,2011,30(9):1208.
- [3] 汪冰,尤慧莲,徐丽华. HPLC法测定芪参胶囊中的五种化学成分[J]. 中成药,2012,34(3):483.
- [4] 范辉,顾泉琳,贝伟剑. HPLC法测定乌参醒脑滴丸中人参皂苷  $R_{g_1}$ 、 $R_e$ 、 $R_{b_1}$  和  $R_d$ [J]. 中成药,2012,34(7):1280.
- [5] 王贵金,贾继明,刘兴国,等. 高效液相色谱法测定注射用姜肌灵中人参皂苷  $R_{g_1}$ 、 $R_e$ 、 $R_{b_1}$  的含量[J]. 中国医院药学杂志,2011,31(15):375.
- [6] 王旭,邬国庆,张小茜. HPLC法测定进口西洋参中人参皂苷  $R_{b_1}$ 、 $R_e$ 、 $R_{g_1}$  的含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2004,10(6):27.
- [7] 于敏,焦连庆,严仲恺,等. 西洋参饮片的高效液相特征图谱[J]. 中国医院药学杂志,2011,31(15):1310.

[收稿日期]2013-03-14

[修回日期]2013-04-15