

新型隐球菌感染合并2型糖尿病个体化药学监护一例

孙莎莎^{1,2}, 张凡^{1,3}, 朱曼^{1*}

1. 解放军总医院 医疗保障中心药剂科, 北京 100853; 2. 聊城市传染病医院 临床药学研究室, 山东 聊城 252000; 3. 新乡医学院第三附属医院 临床药学室, 河南 新乡 453000

【摘要】 本文报告1例55岁患者, 因咳嗽3个月, 间断发热2个月入院, 入院后诊断为肺隐球菌感染、肝功能不全、2型糖尿病, 给予伏立康唑抗真菌治疗, 动态调整人胰岛素降糖治疗。对患者多次伏立康唑血药谷浓度低于有效浓度范围及其CYP2C19基因检测, 临床药师进行个体化药学监护, 治疗期间患者病情转归良好出院。

【关键词】 新型隐球菌; 伏立康唑; 药学监护

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2023)09-0084-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.09.015

Individualized pharmaceutical care on a *Cryptococcus neoformans* infection patient complicated with type 2 diabetes

SUN Sha-sha^{1,2}, ZHANG Fan^{1,3}, ZHU Man^{1*}

1. Department of Pharmacy, Medical Supplies Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. Department of Clinical Pharmacy, Liaocheng Infectious Disease Hospital, Shandong Liaocheng 252000, China; 3. Department of Clinical Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Henan Xinxiang 453000, China

【Abstract】 A 55-year-old patient was admitted due to cough for 3 months and intermittent fever for 2 months. After admission, the patient was diagnosed as cryptococcus neoformans pneumonia, hepatic insufficiency, and type 2 diabetes and given voriconazole for antifungal therapy and dynamic adjustment of insulin injection for hypoglycemic therapy. The clinical pharmacist carried out individualized pharmaceutical care against the fact that the patient's plasma trough concentration of voriconazole was lower than the effective concentration threshold and the CYP2C19 gene report. The patient's condition improved during the treatment period and finally was discharged from the hospital.

【Key words】 *Cryptococcus neoformans*; voriconazole; pharmaceutical care

隐球菌感染是隐球菌感染所致的全身感染性疾病。隐球菌为条件致病菌, 有新型隐球菌和格特隐球菌2种主要致病菌种, 新型隐球菌占所有致病菌株的90%以上。新型隐球菌主要侵犯中枢神经系统和肺脏, 也可原发或继发于皮肤、黏膜和骨骼等组织^[1]。常见于免疫抑制人群, 也可发生于免疫功能正常人群^[2]。然而最近研究发现, 中国、日本等东北亚地区国家的隐球菌感染多发生于HIV阴性的免疫功能正常人群^[3]。本研究针对1例新型隐球菌感染合并2型糖尿病患者的个体化药学监护进行探讨, 以期临床提供指导。

1 病例介绍

患者, 男, 55岁, 身高172 cm, 体质量78 kg, BMI 26.4 kg/m², 因咳嗽3个月, 间断发热2个月入院。2022年11月, 患者无明显诱因出现干咳、无发热、乏力等于外院治疗; 11月20日行支气管镜肺泡灌洗液宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)示: 新型隐球菌、血隐球菌抗原阳性, 临床诊断为肺隐球菌病。11月22日给予氟康唑400 mg, 口服, 每日1次; 12月1日患者咳嗽好转出

*通信作者: 朱曼, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学。E-mail: zhucindy301@189.cn

院,院外继续口服氟康唑。12月22日患者新型冠状病毒感染,体温最高40℃,自行口服布洛芬退热,1 d后患者出现全身性红色丘疹,伴瘙痒,外院考虑为药物过敏性皮炎,予激素(具体不详)治疗后好转。2023年1月4日,患者无明显诱因再次出现发热,体温最高39℃,咳嗽、咳黄绿色痰,自行口服布洛芬后体温恢复正常;1月5日再次出现全身性红色皮疹,伴瘙痒。血生化:ALT 92.6 U/L,AST 47 U/L, γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT)362 U/L,白蛋白34.1 g/L;胸部CT示:双肺尖多发磨玻璃结节,右肺中叶及双下肺感染性病变。1月9日来院就诊,给予氨溴索、注射用还原型谷胱甘肽、氟康唑(300 mg,口服,每日1次)、氯雷他定等治疗;1月12日收治入院。入院查体:体温36.6℃,脉搏88次,呼吸18次,血压122/86 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。全身皮肤散在大小不一的红色皮疹,腹部有2条长约6 cm手术瘢痕,心律齐,未闻及杂音,双肺听诊可闻及湿性啰音。血常规:WBC $21.32 \times 10^9/L$,中性粒细胞0.79,红细胞 $4.13 \times 10^{12}/L$,血小板计数 $306 \times 10^9/L$,C反应蛋白(C reactive protein, CRP)15.57 mg/L;血生化检查示:ALT 236.2 U/L,AST 58.5 U/L, γ -GT 356.7 U/L,葡萄糖8.20 mmol/L,钙1.94 mmol/L,钾2.59 mmol/L。患者2002年因外伤行脾切除术,自诉对头孢菌素和左氧氟沙星过敏;吸烟史30余年,约40支/d。入院诊断:肺隐球菌感染、肝功能不全、皮疹、高血糖、低钾血症、脾切除术后。

2 治疗经过

患者入院后继续口服氟康唑治疗,并给予复方甘草酸苷40 mL/次,1次/d,静脉输注,多烯磷脂酰胆碱456 mg/次,3次/d,口服。1月13日,患者自诉反酸、胃部不适,给予注射用奥美拉唑40 mg/次,1次/d,静脉输注。1月15日患者无明显诱因出现呼吸困难、胸闷、憋气,急查血气分析及血生化:pH 7.36,动脉血氧分压151.5 mm Hg,动脉血二氧化碳分压19.2 mm Hg,剩余碱-27.1 mmol/L,葡萄糖38.46 mmol/L,尿酸800 mg/L,钙2.05 mmol/L,钾6.55 mmol/L,钠122.3 mmol/L,糖化血红蛋白7%。经内分泌科专家会诊,2型糖尿病、酮症酸中毒诊断明确,给予禁食、补

液、监测血糖,动态调整人胰岛素持续滴注剂量,血糖波动在8.0~13.6 mmol/L。1月17日患者诉间断头痛,反酸好转,恢复半流食,予停注射用奥美拉唑,人胰岛素持续滴注过渡为基础-餐时胰岛素皮下注射治疗(甘精胰岛素20 U,睡前皮下注射;门冬胰岛素6 U,三餐前皮下注射),血糖控制良好。1月19日行腰椎穿刺,脑脊液生化示:脑脊液蛋白定性试验阳性,细胞总数 $10 \times 10^6/L$,WBC $3 \times 10^6/L$,氯化物117.2 mmol/L,葡萄糖6.0 mmol/L,蛋白896.4 mg/L,IgA 18.9 mg/L,IgG 148 mg/L,IgM 3.05 mg/L;mNGS结果未见隐球菌感染。1月21日停用氟康唑,改用伏立康唑200 mg/次,静脉输注,1次/12 h(首日负荷剂量400 mg,静脉输注,1次/12 h),1月31日、2月6日、2月14日、2月19日伏立康唑血药谷浓度分别为0.275、0.262、0.260和0.300 mg/L。2月14日血生化检查示:ALT 28.9 U/L,AST 25.9 U/L, γ -GT 89.5 U/L,停用复方甘草酸苷和多烯磷脂酰胆碱。2月22日CYP2C19基因检测为*1*1,表型为正常代谢,改用伏立康唑抗真菌治疗后,患者逐渐好转。3月3日患者实验室检查示:WBC $9.74 \times 10^9/L$,中性粒细胞0.251,CRP 2.01 mg/L,胸部CT提示原有病灶较前吸收。3月5日改为口服伏立康唑200 mg/次,1次/12 h。

3 讨论

3.1 伏立康唑治疗药物监测及基因检测结果个体化解读及方案优化建议

患者接受氟康唑治疗2个月,存在肝功能不全、新型隐球菌颅内感染不排除。隐球菌病临床实践指南推荐^[4],对于轻中度肺隐球菌病患者,如果氟康唑不耐受或有禁忌证时,可选用伊曲康唑、伏立康唑或泊沙康唑;其中伏立康唑具有良好的中枢浓度(>50%的血药浓度)^[5],建议首选伏立康唑用于真菌治疗。该患者抗真菌治疗期间,医师咨询临床药师,患者伏立康唑标准给药剂量,CYP2C19基因检测结果提示为*1*1,表型为正常代谢,但血药浓度多次未达标。遂临床药师审核该患者用药医嘱,发现仅奥美拉唑对CYP2C19、CYP2C9和CYP3A4有抑制作用,可能增加伏立康唑血药浓度^[6],未发现潜在药物相互作用因素致伏立康唑血药浓度未达标。经进一步查阅文献

并反馈医师,伏立康唑药动学个体差异显著,代谢具有饱和性,呈非线性动力学;CYP2C19的基因多态性使其在不同的种族和个体之间表现出不同的代谢能力。然而,即使患者CYP2C19基因表型为正常代谢,且接受标准给药剂量,伏立康唑血药浓度的个体差异仍然较大。Schulz等^[7]使用微透析法对4例不同CYP2C19基因型预测表型(*1*2、*2*17、*1*1、*1*17)健康志愿者使用伏立康唑后的血药浓度进行监测,结果示正常代谢型和快代谢型的伏立康唑稳态谷血药浓度接近。肖桂荣等^[8]研究显示,4例CYP2C19*1*1正常代谢型患者接受相同剂量的伏立康唑治疗后,稳态血药谷浓度分别为2.59、0.38、5.28和8.56 mg/L,个体差异显著。

医师再次咨询该患者伏立康唑血药谷浓度未达标,但临床症状好转,伏立康唑给药剂量是否需要调整。经临床药师查阅文献,有研究表明^[9],89.5%的患者在伏立康唑血药谷浓度1.5~4.0 mg/L时临床有效,但仍有53.7%的患者在伏立康唑血药谷浓度低于1.0 mg/L时临床疗效较好。故建议该患者虽然伏立康唑血药谷浓度未达标,但考虑其临床转归良好及患者既往肝功能不全史,为避免给药剂量增加后可能的药源性肝损伤发生风险,暂不做剂量调整。

3.2 个体化血糖控制目标制订和用药教育

研究表明,非HIV感染患者中,糖尿病与隐球菌感染率、1年病死率和总病死率均具有相关性^[10]。感染使患者处于应激状态,极易造成血糖升高,导致难以控制的高血糖,而高血糖又进一步加重感染,二者互为因果。住院患者的血糖应进行分层管理,根据情况将其控制目标分为严格、一般和宽松^[11]。该患者为新型隐球菌感染、2型糖尿病合并肝功能不全,且为低血糖的高危人群,对其血糖控制目标应为宽松,即空腹血糖或餐前血糖波动在7.8~10.0 mmol/L之间,餐后2 h血糖或随机血糖波动在7.8~13.9 mmol/L之间。胰岛素是大多数非内分泌科住院高血糖患者控制血糖的首选治疗方法^[12]。基于患者血糖监测结果,动态调整胰岛素给药方案,住院期间血糖控制良好,处于宽松的血糖分层管理目标内。患者诊断糖尿病除与感染应激性高血糖可能相关,临床药师在患者住院期间多次给予针对性的用药教育,强调用药依从

性、避免自行调整用药的行为。

综上所述,住院期间临床药师未单纯依赖血药浓度和基因型检测结果增加伏立康唑给药剂量,而是综合考虑患者特点及临床转归调整伏立康唑剂量,降低了再次发生药物性肝损伤的风险,保证了抗真菌药物治疗的可持续性,最终患者转归良好。本案例提示,临床药师应结合患者的具体情况,读懂实验室检查结果背后的含义,见微知著,睹始知终,为患者和医疗团队提供正确的个体化药学服务。

【参考文献】

- [1] 周少波,洪小兰,蔡媛媛,等.新型隐球菌感染的临床分析和药敏试验[J].新疆医学,2023,53(5):570-572,597.
- [2] 王超宇,隗明,刘永哲,等.肺内外隐球菌感染病例的临床特征分析[J].首都医科大学学报,2021,42(2):328-333.
- [3] Li Y, Fang W, Jiang W, et al. Cryptococcosis in patients with diabetes mellitus II in mainland China: 1993-2015[J]. Mycoses, 2017, 60(11): 706-713.
- [4] Perfect J, Dismukes W, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(3): 291-322.
- [5] Institute for Safe Medication Practices. Community/ambulatory care [EB/OL]. [2023-04-19]. <http://www.ismp.org/docs/safetyissue1.pdf>.
- [6] Hyland R, Jones BC, Smith DA. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole [J]. Drug Metab Dispos, 2003, 31(5): 540-547.
- [7] Schulz J, Michelet R, Zeitlinger M, et al. Microdialysis of voriconazole and its N-Oxide metabolite: amalgamating knowledge of distribution and metabolism processes in humans [J]. Pharm Res, 2022, 39(12): 3279-3291.
- [8] 肖桂荣,刘真真,唐光敏.隐球菌脑膜炎患者伏立康唑脑脊液浓度与血液浓度的临床分析[J].四川大学学报(医学版),2023,54(1):192-197.
- [9] Wang T, Zhu H, Sun J, et al. Efficacy and safety of voriconazole and CYP2C19 polymorphism for optimised dosage regimens in patients with invasive fungal infections [J]. Int J Antimicrob Agents, 2014, 44(5): 436-442.
- [10] Lin KH, Chen CM, Chen TL, et al. Diabetes mellitus is associated with acquisition and increased mortality in HIV-uninfected patients with cryptococcosis: a population-based study [J]. J Infect, 2016, 72(5): 608-614.
- [11] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会,中国住院患者血糖管理专家组.中国住院患者血糖管理专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2017,33(1):1-10.
- [12] Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM) [J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 1999, 26(3/4): 259-265.

收稿日期:2023-05-19

本文编辑:郭美晨