

307-308.

- [4] 李晚君,徐海,林秀蓬,等.正中弓状韧带压迫腹腔动脉多层螺旋 CT 表现[J].中国医学影像学杂志,2016,24(1):40-42.
- [5] 王大帅,张学民,张小明,等.腹腔动脉压迫综合征三例[J].中华普通外科杂志,2015,30(12):1011.
- [6] 何俊,陈宜春,刘荣波.正中弓韧带综合征 1 例及文献复习[J].中国实验诊断学,2018,22(6):1087-1089.
- [7] 陈新,王鹏,黄卫平,等.正中弓状韧带压迫腹腔干 CTA 表现[J].中国临床医学影像杂志,2011,22(12):895.
- [8] 陈奇元,杨萍,张鹏天,等.正中弓状韧带压迫腹腔干综合征伴侧枝循环形成 1 例.医学影像学杂志,2022,32(8):1448-1449.
- [9] 熊伟,袁桂珠,张年邱,等.正中弓状韧带压迫腹腔干 CTA 表现[J].中国医药指南,2013,11(21):114-115.
- [10] 王贤明,张文君,华先平,等.彩色多普勒超声诊断中弓韧带压迫综合征[J].中国医学影像技术,2017,33(2):242-246.
- [11] 曹阿丹,宋敏,武乐乐,等.正中弓状韧带压迫综合征双源 CT 血管造影表现[J].临床放射学杂志,2021,40(6):1235-1238.

志,2021,40(6):1235-1238.

- [12] 何杰,牛忠锋,胡红杰. CT 与数字减影血管造影诊断正中弓状韧带压迫腹腔动脉的对比研究[J].中国医学影像学杂志,2018,26(10):763-766.
- [13] SANTOS G M, VIARENGO L M A, OLIVEIRA M D P. Celiac artery compression; Dunbar syndrome [J]. J Vasc Bras, 2019, 18: e20180094.
- [14] KOC M, ARTAS H, SERHALIOGLU S. The investigation of incidence and multidetector computed tomography findings of median arcuate ligament syndrome [J]. Turk J Med Sci, 2018, 48(6): 1214-1218.
- [15] 李宇,刘学民,白纪纲,等.腹腔镜手术治疗正中弓状韧带综合征 2 例报告[J].中国实用外科杂志,2022,42(2):238-240.
- [16] LAMBA R, TANNER D T, SEKHON S, et al. Multidetector CT of vascular compression syndromes in the abdomen and pelvis [J]. Radiographics, 2014, 34(1): 93-115.

(收稿日期:2023-07-02 修回日期:2023-09-11)

• 案例分析 •

肺移植合并新型冠状病毒感染患者病例治疗分析 1 例报道

厉胜光, 顾晓燕, 徐汉琴, 洪 昀[△]

(浙江大学医学院附属第一医院临床药学部, 浙江 杭州 310003)

【摘要】 探讨肺移植术后患者新型冠状病毒感染(新冠感染)的药物治疗方案及治疗过程,为患者制定个体化给药方案提供经验。以 1 例肺移植合并新冠感染患者的治疗为例,分析治疗方案的合理性,及时关注治疗过程中药物的相互作用和不良反应,制定该患者的治疗方案。药师通过分析药物可能的相互作用和不良反应及时优化治疗方案,结合患者病情和特点,制定个体化给药方案。药师在参与患者治疗过程中为其提供个体化给药方案,体现了药师在患者促进合理用药、保证用药安全性、有效性方面的积极作用。

【关键词】 肺移植; 新型冠状病毒感染; 他克莫司; 病例报告

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.03.040

中图法分类号: R97

文章编号: 1009-5519(2024)03-0537-04

文献标识码: B

2019 年 12 月出现了新型冠状病毒感染(新冠感染)可攻击以人类呼吸道为主的多个系统,该病毒可引起新冠感染,严重的可出现多器官衰竭,威胁患者生命。根据我国《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》^[1],对存在高危因素、可能转为重型或危重

型者,建议尽早抗病毒治疗,尤其是肺移植受者及心肺联合移植受者。针对小分子抗病毒药物的排序选择方面,根据国际指南推荐,按照有效性排序,首选奈玛特韦片/利托那韦片^[2-4]。奈玛特韦片/利托那韦片(Paxlovid)组合包装是辉瑞公司研发的口服新冠感染

[△] 通信作者, E-mail: u110310942@163.com。

治疗新药^[5-7],其由 150 mg 奈玛特韦片和 100 mg 利托那韦片组成,核心抗病毒成分奈玛特韦是严重急性呼吸综合征冠状病毒 23CL 蛋白酶抑制剂,与低剂量利托那韦合用有助于减缓奈玛特韦的分解代谢,能使其在体内保持高浓度^[5-6]。奈玛特韦片/利托那韦片作为 CYP3A 的强抑制剂,同时奈玛特韦和利托那韦又是 CYP3A 的底物,这种特点使得其与许多药物都能产生相互作用^[8],因此,在临床使用时需特别关注。本文将针对 1 例给予奈玛特韦片/利托那韦片治疗肺移植术后新冠感染可能存在的药物相互作用进行分析,根据患者自身特点合理制定治疗方案,并总结经验,以期对肺移植合并新冠感染患者的治疗提供参考。

1 临床资料

1.1 一般资料 患者,男,55 岁,身高 178 cm,体重 60 kg,因“肺移植术后近 3 年,胸闷 7 d”于 2023 年 1 月 12 日入院。患者 7 d 前出现胸闷,自诉有新冠感染接触史,未行新冠感染核酸或抗原检测,偶有咳嗽,咳少量黄白痰,无发热、腹痛腹泻等不适,未给予特殊处理,疑似新冠感染。为进一步诊疗来本院,门诊以“肺移植术后肺部感染”收住入院。患者自发病来,神志清,精神软,饮食睡眠可,大小便未见明显异常,体重体力未见明显改变。

既往治疗经过:患者 3 年前因“慢性阻塞性肺疾病”行“双肺移植术”,术后恢复顺利,术后常规他克莫司+吗替麦考酚酯+泼尼松三联基础免疫维持治疗,不吸氧情况下氧饱和度维持在 96%~100%,定期门诊随访。既往用药史为麦考酚钠肠溶片 180 mg(每 12 小时 1 次)口服给药,他克莫司胶囊 2.5 mg(每 12 小时 1 次)口服给药,恩替卡韦 0.5 mg(每晚 1 次)口服给药,复方磺胺甲噁唑片 1 粒(每天 1 次)口服给药。入院诊断:(1)肺部感染;(2)耶氏肺孢子虫病;(3)胸腔积液;(4)新冠感染;(5)肺移植术后(双侧);(6)肾功能不全;(7)前列腺增生;(8)肝囊肿;(9)D-二聚体升高;(10)贫血。入院查体:体温 37℃,脉搏 84 次/分,呼吸 18 次/分,血压 111/72 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),疼痛评分 0 分,右肺呼吸音细,左肺呼吸音粗,心脏听诊未及病理性杂音。

1.2 辅助检查

1.2.1 影像学检查 2023 年 1 月 13 日肺部 CT(HR)平扫提示:两肺感染性病变,两胸腔积液,两侧胸膜改变。

1.2.2 实验室检查 2023 年 1 月 12 日血气分析+全血乳酸测定:二氧化碳分压 38.7 mm Hg;氧分压 91.8 mm Hg。2023 年 1 月 13 日纳尿酸:B-型脑尿钠肽 82.80 pg/mL。降钙素原定量检测:降钙素原

0.08 ng/mL。血常规:白细胞计数 $6.05 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞 73.3%,淋巴细胞 14.9%,血红蛋白 100 g/L,血小板计数 $288 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。血浆 D-二聚体测定:D-二聚体 2 598 $\mu\text{g/LFEU}$ 。肝肾脂糖电解质测定+超敏 C 反应蛋白测定+心肌酶谱常规检查:白蛋白 32.4 g/L,谷丙转氨酶 4 U/L,谷草转氨酶 9 U/L,总胆红素 6.1 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素 3.4 $\mu\text{mol/L}$,间接胆红素 2.7 $\mu\text{mol/L}$,肌酐 251 $\mu\text{mol/L}$,钾 5.95 mmol/L,超敏 C 反应蛋白 51.73 mg/L。他克莫司血清药物浓度测定:他克莫司血药浓度 30.60 ng/mL。新冠感染核酸检测:阳性。

1.3 治疗方法 患者入院后给予他克莫司 2 mg(每 12 小时 1 次)+麦考酚钠肠溶片 180 mg(每 12 小时 1 次)+泼尼松片 5 mg(每天 1 次)进行免疫抑制治疗。检查结果见 1.2.1 项实验室检查,患者新冠感染检测阳性。2023 年 1 月 13 日检测结果显示,他克莫司浓度过高,当天予以停用他克莫司,并加用苯妥英钠 200 mg(每天 2 次)口服,以降低他克莫司浓度。3 d 后复查他克莫司血清药物浓度,检测结果示:他克莫司血药浓度为 4.0 ng/mL。患者他克莫司血压浓度明显降低,2023 年 1 月 16 日予以奈玛特韦片/利托那韦片组合包装 450 mg(每 12 小时 1 次)进行抗新冠感染治疗,并在当天早上 6 点予以 1 次他克莫司胶囊 0.1 mg(每天 1 次)口服。4 d 后检测他克莫司血清药物浓度,为 6.20 ng/mL。胸腔积液乳酸脱氢酶测定+腺苷脱氨酶测定:腺苷酸脱氨酶 7 U/L,乳酸脱氢酶 122 U/L。患者于 2023 年 1 月 21 日予以奈玛特韦片/利托那韦片治疗 5 d 后,停用奈玛特韦片/利托那韦片,并于 2023 年 1 月 26 日开始重新给予他克莫司抗排斥治疗。2023 年 1 月 26 日他克莫司血清药物浓度测定,浓度为 4.40 ng/mL。经过治疗后,患者诉胸闷较前明显好转,无发热、腹痛、腹泻等不适,病情恢复可,于 2023 年 2 月 8 日出院。出院带药:五酯胶囊 1 片(每天 2 次)口服;他克莫司(普乐可复)1.5 mg(每天 2 次)空腹口服;比索洛尔片(苏莱乐)2.5 mg(每天 1 次)餐中口服;恩替卡韦分散片(瑞夫恩)0.5 mg(每天 1 次)空腹口服;泼尼松片 5 mg(每天 1 次)口服;复方磺胺甲噁唑片 1 片(每天 1 次)口服;麦考酚钠肠溶片(米芙)180 mg(每天 2 次)空腹口服。

2 讨论

2.1 奈玛特韦片/利托那韦片治疗实体器官移植受者(SOTR)的新冠感染治疗 根据我国《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》^[1]及疫情形式和防控政策,临床分型为轻型和中型的普通患者,建议居家自我隔离和监测。在治疗方面,对于存在高危因素,可能转为重型或危重型者,建议尽早抗病毒治疗。转

为重型或危重型的高危因素包括:(1)年龄 ≥ 65 岁;(2)未接种疫苗;(3)合并慢性病(心脑血管病、慢性肺病、糖尿病、慢性肝病、肾病、肿瘤等);(4)免疫功能缺陷(获得性免疫缺陷综合征、长期免疫抑制治疗者);(5)肥胖(体重指数 $= 30 \text{ kg/m}^2$);(6)妊娠晚期和围产期女性;(7)重度吸烟者。大多数 SOTR 存在上述 2~3 条高危因素,属于发展为重型或危重型的高危人群。因此,建议对伴有咳嗽、胸闷等明显呼吸道症状者常规胸部 CT 扫描,检查了解肺部有无病变及病变程度。如果胸部 CT 显示,有病毒性肺炎或原有肺部病灶明显进展者,建议尽早启动抗病毒治疗,以预防中型肺炎转为重型或危重型,尤其是肺移植受者及心肺联合移植受者。针对小分子抗病毒药物的排序选择方面,根据国际指南推荐^[9],按照有效性排序,首选奈玛特韦/利托那韦片,其次选择瑞德西韦。中、重型或危重型患者如果需要针对新冠感染采用相应的药物治疗,则需要根据药物相互作用,进行免疫抑制药调整。如果需要减少或停用免疫抑制药,在顺序方面,首先减停细胞周期抑制剂如霉酚酸酯类药物,其次减停钙调磷酸酶抑制剂(CNI)类药物。若 SOTR 长期服用激素,则不可骤然停用,否则容易导致下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴紊乱而导致相关不良反应^[2]。患者有肺移植病史,并长期使用免疫抑制剂以抗排异治疗,因此长期处于免疫抑制状态,有高危因素,属于高危人群,故需及时给予奈玛特韦片/利托那韦片以治疗新冠感染。患者在使用奈玛特韦片/利托那韦片的第 2 天停用麦考酚钠肠溶片,但没有停用泼尼松片。

2.2 奈玛特韦片/利托那韦片与其他药物的相互作用 奈玛特韦片/利托那韦片与多种药物存在相互作用,在临床使用时,由于任何经细胞色素 P450(CYP)3A 代谢的药物、CYP3A 抑制剂或诱导剂都可能与该药物发生相互作用^[10-11]。奈玛特韦可以抑制新冠感染的复制,利托那韦是一种特别有效的细胞色素 P450 系统 CYP3A 酶强效抑制剂,可以抑制奈玛特韦代谢,从而提高奈玛特韦血药浓度,提高药效。因此不可避免地与免疫抑制剂 CNI 类药物(如他克莫司、环孢素)和 mTOR 抑制剂(如西罗莫司、依维莫司)有重要的药物相互作用,使用后可显著提高他克莫司、环孢素等药物的血药浓度,导致后者的血药浓度达到中毒浓度^[12-13]。

他克莫司经 CYP3A 酶代谢,而 CYP3A 酶的抑制剂奈玛特韦片/利托那韦片能减少他克莫司代谢,使之浓度上升,甚至达到中毒剂量。利托那韦本身就是不可逆的 CYP3A 强效抑制剂,协同奈玛特韦发挥共同治疗作用,因此停用他克莫司对奈玛特韦片/利

托那韦片的药效不会产生太大影响。因此,在使用奈玛特韦片/利托那韦片前需测量他克莫司血清药物浓度,使之保持在低水平。该患者在 2023 年 1 月 16 日他克莫司浓度为 4.0 ng/mL ,处于低水平且低于治疗目标浓度,因此最后一次给予小剂量的他克莫司 0.1 mg 口服以维持治疗低谷水平后,12 h 内开始使用奈玛特韦片/利托那韦片抗新冠感染治疗,使用 5 d,并检测他克莫司浓度,使其保持浓度范围内。而麦考酚钠与奈玛特韦片/利托那韦片的相互作用关系不大,是否停用麦考酚钠根据患者具体考虑。该患者在第 2 天停用麦考酚钠。

苯妥英被用作 CYP3A4 诱导剂,可迅速降低他克莫司水平到治疗范围内。有研究表明,他克莫司浓度过高时,选择口服苯妥英 150 mg 每天 2 次,他克莫司浓度即会下降^[14]。患者在使用奈玛特韦片/利托那韦片前的他克莫司血药浓度很高,便选择使用苯妥英(CYP3A4 诱导剂)以达到快速降低他克莫司血药浓度的目的。据文献^[15]建议,在第 1 次给予奈玛特韦片/利托那韦片后能减少或保持钙调神经磷酸酶抑制剂的剂量;后续给药以最低剂量为基础;如果最低剂量低于目标,则给予单剂钙调神经磷酸酶抑制剂;一旦奈玛特韦片/利托那韦片治疗疗程结束,就会恢复正常的钙调神经磷酸酶抑制剂剂量。在一项研究中,CNI 剂量降低至 99%(他克莫司剂量低至 0.5 mg ,7 d 1 次)足以维持治疗低谷水平。奈玛特韦片/利托那韦片不得与强效 CYP3A 诱导剂联用,否则会显著降低奈玛特韦片/利托那韦血药浓度,可能导致病毒学应答丧失和潜在耐药性,因此在他克莫司浓度降低到低水平后,停用苯妥英片。

2.3 免疫抑制剂重新使用与奈玛特韦片/利托那韦片的时间关系 一般来说,该相互作用的影响会持续在利托那韦停药 2~3 d 后消失,一般在奈玛特韦片/利托那韦片停药 3 d 后恢复原有治疗药物^[2]。有研究显示,基于现实生活数据,大多数在奈玛特韦片/利托那韦片治疗期间暂停治疗可以在最后一次给药 3 d 后重新开始^[10]。对于治疗指数较窄的药物,建议在完成奈玛特韦片/利托那韦片治疗后至少等待 3 d,如果可能,最长等待 5 d,因为 CYP3A4 抑制消失的个体间差异较大^[16]。此患者在奈玛特韦片/利托那韦片停用 4 d 后检测他克莫司浓度为 4.4 ng/mL ,低于治疗目标浓度,因此重新启用他克莫司抗排异治疗,并在此期间增加对他克莫司血药浓度测定的频率,根据文献和浓度情况对其浓度进行剂量调整。

奈玛特韦片/利托那韦片作为口服新冠感染治疗新药,在临床研究中表现优秀,使新冠感染患者住院或死亡风险降低 89%,同时具有不易耐药、对变异株

有效等优势,被认为是改变目前疫情防控策略的治疗方法^[2]。尤其是对有器官移植病史的患者,奈玛特韦片/利托那韦片的使用更为重要,但值得关注的是,由于包含 CYP3A4 酶抑制剂利托那韦,造成其与很多药物存在相互作用,并影响肝肾功能,所以在很大程度上限制了其用药人群,增加了有基础疾病和老年人群的用药风险。临床药师应在其中发挥重要作用,在监护患者指标的同时,根据文献指南、临床经验和患者具体情况对患者用药进行个体化的调整,最大发挥临床药师的价值。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》[J]. 中国合理用药探索,2023,21(1):1-11.
- [2] 巨春蓉,徐鑫,薛武军. 器官移植受者感染新型冠状病毒的诊疗策略[J]. 器官移植,2023,13(2):183-193.
- [3] FORCHETTE L, SEBASTIAN W, LIU T. A comprehensive review of COVID-19 virology, vaccines, variants, and therapeutics [J]. *Curr Med Sci*, 2021, 41(6):1037-1051.
- [4] SUN J, ZHENG Q, MADHIRA V. Association between immune dysfunction and COVID-19 breakthrough infection after SARS-CoV-2 vaccination in the US [J]. *JAMA Intern Med*, 2022, 182(2):153-162.
- [5] 王欢,张铖. 口服新型冠状病毒肺炎治疗新药:Paxlovid [J]. 临床药物治疗杂志,2022,20(2):13-17.
- [6] 陈洋洋,陈伟. 抗新型冠状病毒新药奈玛特韦片/利托那韦片的药理作用机制和临床研究分析 [J]. 江苏大学学报(医学版),2022,32(6):537-545.
- [7] 辉瑞投资有限公司. 奈玛特韦片/利托那韦片组合包装说明书[EB/OL]. (2022-02-11)[2023-01-13]. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20220714/xy20220624086.pdf>.
- [8] 王钊,刘鹤松,王秀云. 奈玛特韦片/利托那韦片药物相互作用与用药指导[J]. 临床药物治疗杂志,2023,21(1):21-26.
- [9] National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines

[EB/OL]. (2023-01-10)[2023-01-13]. <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>.

- [10] WANG Z, CHAN C Y. Physiologically-based pharmacokinetic modeling-guided dose management of oral anticoagulants when initiating nirmatrelvir/ritonavir (paxlovid) for COVID-19 treatment [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 112(4):803-807.
- [11] LEMAITER F, BUDDER K, VAN GELDER T, et al. Therapeutic drug monitoring and dosage adjustments of immunosuppressive drugs when combined with nirmatrelvir/ritonavir in patients with COVID-19 [J]. *Ther Drug Monit*, 2023, 45(2):191-199.
- [12] KWON E J, YUN G A, PARK S, et al. Treatment of acute tacrolimus toxicity with phenytoin after paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) administration in a kidney transplant recipient [J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2022, 41(6):768-770.
- [13] SHAH A, NASULLAH A, BUTT M A, et al. Paxlovid with caution: Novel case of paxlovid-induced tacrolimus toxicity in a cardiac transplant patient [J]. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2022, 9(9):003528.
- [14] FISHBANE S, HIRSCH J S, NAIR V. Special considerations for paxlovid treatment among transplant recipients with SARS-CoV-2 infection am j kidney dis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 79(4):480-482.
- [15] SINDELAR M, MCCABE D, CARROLL E. Tacrolimus drug-drug interaction with nirmatrelvir/ritonavir (paxlovidTM) managed with phenytoin [J]. *J Med Toxicol*, 2023, 19(1):45-48.
- [16] MARZOLINI C, KURITZKES D R, MARRA F, et al. Recommendations for the management of drug-drug interactions between the COVID-19 antiviral nirmatrelvir/ritonavir (paxlovid) and comedication [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 112(6):1191-1200.

(收稿日期:2023-05-21 修回日期:2023-08-19)