

造血干细胞移植患者中伏立康唑与环孢素及他克莫司的相互作用

徐涛, 朱素燕, 周科挺, 刘瑶, 徐萍* (宁波市第一医院, 浙江 宁波 315000)

摘要: 目的 通过监测造血干细胞移植患者伏立康唑和免疫抑制剂(环孢素 A、他克莫司)的稳态血药谷浓度, 探讨伏立康唑与环孢素及他克莫司之间的作用。方法 回顾性分析 2016 年 6 月-12 月于宁波市第一医院血液科住院治疗的造血干细胞移植患者的伏立康唑、环孢素 A 以及他克莫司的稳态血药浓度数据。结果 伏立康唑与环孢素 A 合用后, 环孢素 A 稳态谷浓度升高 41.55%($P<0.05$), 伏立康唑稳态谷浓度下降 23.31%; 伏立康唑与他克莫司合用后, 他克莫司稳态谷浓度升高 17.52%, 伏立康唑稳态谷浓度下降 29.45%($P<0.05$)。结论 伏立康唑联用环孢素 A 或他克莫司时, 建议诊疗过程严密监测免疫抑制剂及伏立康唑的血药浓度, 以便及时调整治疗药物剂量, 保障安全、有效、合理用药。

关键词: 伏立康唑; 环孢素 A; 他克莫司; 血药浓度; 药物相互作用

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2018)11-1719-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.11.027

引用本文: 徐涛, 朱素燕, 周科挺, 等. 造血干细胞移植患者中伏立康唑与环孢素及他克莫司的相互作用[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(11): 1719-1721.

Interaction of Voriconazole with Cyclosporin A or Tacrolimus in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation

XU Tao, ZHU Suyan, ZHOU Keting, LIU Yao, XU Ping* (Ningbo First Hospital, Ningbo 315000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the interaction between voriconazole with cyclosporin A or tacrolimus, the steady-state concentration of voriconazole and immunosuppressive agents (cyclosporin A and tacrolimus) were detected in recipients of hematopoietic stem cell transplantation. **METHODS** The steady-state concentration data of voriconazole, cyclosporine A and tacrolimus in recipients of hematopoietic stem cell transplantation were retrospectively analyzed from 2016 June to December in hematology ward of Ningbo First Hospital. **RESULTS** When voriconazole combined with cyclosporin A, the steady-state concentration of cyclosporine A was increased by 41.55% ($P<0.05$), and the steady-state concentration of voriconazole decreased by 23.31%; When voriconazole combined with tacrolimus, the steady-state concentration of tacrolimus was increased by 17.52%, and the steady-state concentration of voriconazole decreased by 29.45% ($P<0.05$). **CONCLUSION** In the cases of combination drug therapy, it is recommended that the concentration of immunosuppressive agents and voriconazole shall be monitored closely. Only in this way, the medication can be used safely, effectively and reasonably.

KEYWORDS: voriconazole; cyclosporin A; tacrolimus; drug concentration; drug interactions

伏立康唑(voriconazole, VOZ)是一种广谱的抗真菌药, FDA 批准 VOZ 用于治疗不能耐受其他药物或其他药物无效的严重真菌感染以及侵入性曲霉病, 同时也可用于对氟康唑耐药的严重侵袭性念珠菌感染的治疗^[1-3]。

环孢素 A(cyclosporin A, CsA)是一种广泛应用于免疫性疾病治疗的高选择性、强效的免疫抑制剂, 可显著提高重要脏器器官移植患者的存活率。CsA 主要经肝脏 CYP3A4 进行代谢, 其血药浓度过高将引起一系列胃肠道反应、肝肾毒性及过敏反应等, 过低则可导致急性排斥反应的发生^[4-6]。因此, 器官移植术后患者定期监测 CsA 谷浓度是

优化治疗方案、避免药物不良反应的重要方式。

为了追求更好的免疫抑制效果及更低的不良反应发生率, 第二代免疫抑制剂逐渐被挖掘并应用, 其中以他克莫司(Tacrolimus, FK506)为代表。其药效强, 急性排斥反应发生率低等特点, 使其逐渐成为继 CsA 后又一器官移植术后首选药物。他克莫司药动学特征显示其主要经肝脏 CYP3A4 和 CYP3A5 代谢; 同时, 它也是 P-糖蛋白的底物, 因此许多药物可与其发生相互作用^[7-8]。

如今, 造血干细胞移植后真菌感染的预防和治疗逐渐成为临床治疗的关注点。近年来耐药真菌菌株和新真菌菌株的出现日益普遍, 临床上迫

作者简介: 徐涛, 男, 药师 Tel: (0574)87085146

E-mail: 17757462539@163.com

*通信作者: 徐萍, 女, 主任药师

Tel:

(0574)87085034 E-mail: pxu2004@126.com

切需要新的抗真菌药物来对抗器官移植术后的真菌感染。因其抗菌活性强、抗菌谱广等特点, VOZ 在真菌感染的治疗与预防上应用日益广泛。VOZ 通过肝脏 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4 代谢^[9-11], 可能与多种药物之间存在相互作用, 器官移植后患者临床用药复杂, 更应严格监测免疫抑制剂(如 CsA、FK506)与 VOZ 的血药浓度, 以便调整治疗药物剂量, 保障安全、有效、合理用药。

本研究回顾性分析造血干细胞移植患者的 VOZ、CsA 以及 FK506 的稳态血药浓度数据, 探讨了 VOZ 与 CsA 及 FK506 之间的相互作用, 以为临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

抽取 2016 年 6 月—12 月于宁波市第一医院血液科住院治疗的造血干细胞移植患者的 VOZ、CsA 以及 FK506 的稳态血药浓度数据。列入研究的患者肝肾功能均正常, CsA 维持剂量 180~220 mg·d⁻¹, FK506 维持剂量 2~3 mg·d⁻¹, VOZ 维持剂量 200 mg q12h。

1.2 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两两样本组间进行 *t* 检验分析。*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 VOZ 与 CsA 稳态谷浓度的变化

针对 VOZ 与 CsA 联用情况, 共筛选血液科造血干细胞移植患者 370 例血药浓度数据。其中单用 CsA 测定 275 例, 单用 VOZ 测定 65 例, VOZ 与 CsA 合用测定 30 例。

结果显示, 单用 CsA 的稳态谷浓度为 (205.82±93.67)ng·mL⁻¹, 合用 VOZ 后 CsA 的稳态谷浓度为 (291.33±73.30)ng·mL⁻¹。单用 VOZ 的稳态谷浓度为 (1.63±0.69)μg·mL⁻¹, 合用 CsA 后 VOZ 的稳态谷浓度为 (1.25±0.81)μg·mL⁻¹。

通过比较发现, VOZ 与 CsA 合用后两者血药浓度均发生变化: 合用后 CsA 稳态血药浓度升高 41.55%, 差异存在统计学意义 (*P*<0.05); VOZ 血药浓度存在下降趋势, 平均稳态谷浓度下降 23.31%, 差异无统计学意义。

2.2 VOZ 与 FK506 稳态谷浓度的变化

针对 VOZ 与 FK506 联用情况, 共筛选血液科 124 例造血干细胞移植患者血药浓度数据。其中单

用 FK506 测定 41 例, 单用 VOZ 测定 65 例, VOZ 与 FK506 合用测定 18 例。

结果显示, 单用 FK506 的稳态谷浓度为 (6.28±2.85)ng·mL⁻¹, 合用 VOZ 后 FK506 的稳态谷浓度为 (7.38±2.72)ng·mL⁻¹。单用 VOZ 的稳态谷浓度为 (1.63±0.69)μg·mL⁻¹, 合用 FK506 后 VOZ 的稳态谷浓度为 (1.15±0.49)μg·mL⁻¹。

通过比较发现, VOZ 与 FK506 合用后两者血药浓度均发生变化: 合用 VOZ 后 FK506 血药浓度升高 17.52%, 差异不具有统计学意义; 但合用 FK506 后, VOZ 稳态谷浓度却明显下降 (*P*<0.05)。

3 讨论

VOZ 是一种广谱的三唑类抗真菌药, 主要用于治疗器官移植患者中进行性的、可能威胁生命的感染^[12-13]。体内, VOZ 主要通过肝脏 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4 的进行代谢, 同时 VOZ 也是其代谢酶的抑制剂, 对 CYP2C19 的亲合力最高。因此, 以上 3 种肝药酶的底物、诱导剂和抑制剂, 尤其是 CYP2C19 基因型和(或)与可调节 CYP2C19 或 CYP3A4 活性的药物合用, 很可能对 VOZ 及合并药物的血药浓度产生影响。

免疫抑制剂 CsA 经由 CYP3A4 介导的生物转化而消除, ROMERO 等研究了 7 例肾移植患者 VOZ(200 mg bid)与环孢素(150~375 mg qd)同时口服时的相互影响。结果 CsA 的 AUC 增加了 1.7 倍。本研究发现 VOZ 与 CsA 合用后, 两者血药浓度之间存在相互影响; 但较 CsA 对 VOZ 的影响而言, VOZ 对 CsA 稳态血药浓度的影响更明显。

本研究中, CsA 与 VOZ 合用后 CsA 稳态血药浓度升高 41.55% (*P*<0.05); VOZ 平均稳态谷浓度下降 23.31%。造成稳态血药浓度变化的原因如下: ①由于 VOZ 与 CsA 均通过 CYP3A4 进行代谢, 且 VOZ 为代谢酶的抑制剂, 因此造成 CsA 血药浓度升高; 若 CsA 联用 VOZ, 笔者建议整个治疗过程严密监测 CsA 的血药浓度, 密切关注不良反应的发生。②由于造血干细胞移植患者需长期服用 CsA, 其 CYP3A4 可能不同程度受到诱导, 导致 VOZ 代谢加快, 进而表现为较低的 VOZ 稳态血药浓度; 本研究中的研究对象多数为既往已接受造血干细胞移植患者, 均长期服用 CsA, 因此笔者观察到 CsA 与 VOZ 合用后 VOZ 稳态血药浓度下降现象。

FK506 属于大环内酯类免疫抑制剂, 脂溶性

强, 相对于临床广泛使用的 CsA 具有非常明显的免疫抑制改善作用, 能有效降低器官移植后排斥反应的发生率, 提高患者存活率并延长存活时间。FK506 的代谢酶为 CYP 酶系中的 3A 亚族, 主要包括 CYP3A3、CYP3A7、CYP3A4、CYP3A5 各类型同功酶, 其中含量最高的是 CYP3A5 和 CYP3A4^[14]。体外的研究发现, VOZ 抑制 FK506 的代谢达 50%^[15], 本研究中 VOZ 与 FK506 联用后, VOZ 并未明显抑制 FK506 的代谢; 同时, 笔者发现 FK506 联用 VOZ 的患者中, VOZ 稳态血药浓度下降明显, 这可能是由于患者长期服用 FK506, 其 CYP3A4 受到不同程度诱导造成的。区别于 CsA 的是 FK506 可能对 CYP2C19 和 CYP2C9 影响更明显, 或者是由于 FK506 是 P-糖蛋白的底物从而影响了 VOZ 的吸收, 最终导致 VOZ 血药浓度的明显下降。

造血干细胞移植后真菌感染的预防及治疗逐渐成为临床治疗的关注点, 近年来耐药真菌菌株和新出现真菌日益普遍, 临床上迫切需要新的抗真菌药物来对抗移植术后的真菌感染。因其抗菌活性强、抗菌谱广等特点, VOZ 在真菌感染的治疗与预防中应用日益广泛。VOZ 通过肝脏 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4 代谢, 与多种药物之间可能存在着相互作用(特非那定、阿司咪唑、西沙必利、匹莫齐特、奎尼等)^[16-18], 器官移植后患者临床用药复杂, 更应严格监测免疫抑制剂(如 CsA、FK506)与 VOZ 的血药浓度, 明确了解并掌握免疫抑制剂与 VOZ 间的相互作用对于提高治疗药物的疗效、减少药物不良反应的发生具有重要的临床指导意义。

REFERENCES

- [1] SHEN H R, LI Z D, ZHONG M K. A new antifungal agent voriconazole [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*(中国新药与临床杂志), 2004, 23(5): 110-125.
- [2] YU S Y, WANG F, FENG Z P. Application of voriconazole trough concentration monitoring in patients with invasive fungal infection [J]. *Pharm Today*(今日药学), 2017, 27(5): 326-330.
- [3] THEURETZBACHER U, IHLE F, DERENDORF H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 45(7): 649-663.

- [4] 胡宁宁, 张翠欣, 韩旭. 环孢素 A 药物相互作用及临床应用 [J]. *河北医药*, 2016, 38(9): 32-45.
- [5] RAO S R, SUBBARAYAN R, GIRIJA D M. Cyclosporine A augments endoplasmic reticulum stress markers and expression of matrix protein mRNA [J]. *Biol Regul Homeost Agents*, 2017, 31(1): 77-80.
- [6] XU Y F, DONG R H, QU H Y, et al. Influence of CYP3A and MDR1 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of ciclosporin A [J]. *J Int Pharm Res*(国际药学研究杂志), 2015, 42(2): 148-152.
- [7] YUAN M, GUO Y Y, PEI G H, et al. Individualization of tacrolimus dosage based on CYP3A5*3 gene polymorphism: A prospective, controlled study [J]. *Chin J Organ Transplant*(中华器官移植杂志), 2014, 35(9): 523-527.
- [8] MACPHEE I A, FREDERICKS S, TAI T, et al. Tacrolimus pharmacogenetics: Polymorphisms associated with expression of cytochrome P4503A5 and p-glycoprotein correlate with dose requirement [J]. *Transplantation*, 2002, 74(11): 1486-1489.
- [9] CHEN K, LI X F, TANG H L, et al. Voriconazole steady-state plasma trough concentrations in patients with cytochrome 2C19 polymorphism: A systematic review [J]. *Chin J Clin Pharmacol*(中国临床药理学杂志), 2016, 32(3): 264-266.
- [10] PENG J, LIU W. Research progress in the effect of CYP2C19 gene polymorphisms on drug metabolism [J]. *J Pharm Pract*(药学实践杂志), 2015, 33(6): 508-512.
- [11] HUANG J M, CHEN G X, LI Z P, et al. Influence of gene polymorphisms of cytochrome P4503A5 and cytochrome P4502C19 on the pharmacokinetics of voriconazole [J]. *China Pharm*(中国药业), 2016, 25(16): 63-66.
- [12] Voriconazole(Package Insert), Revised Version [Z]. New York, NY: Pfizer, 2011.
- [13] HYLAND R, JONES B C, SMITH D A. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(5): 540-547.
- [14] DE MAAT M M, EKHART G C, HUITEMA A D, et al. Drug interactions between antiretroviral drugs and comedicated agents [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42(3): 223-282.
- [15] VENKATARAMANAN R, ZANG S, GAYOWSKI T, et al. Voriconazole inhibition of the metabolism of tacrolimus in a liver transplant recipient and in human liver microsomes [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(9): 3091-3093.
- [16] SADABA B, CMPANERO M A, QUETGLAS E G, et al. Clinical relevance of sirolimus drug interactions in transplant patients [J]. *Transplant Proc*, 2004, 36(10): 3226-3228.
- [17] ROMERO A J, LEPOGAMP P, NILSSON L G, et al. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2002, 71(4): 226-234.
- [18] SAARI T I, LAINE K, NEUVONEN M, et al. Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008, 64(1): 25-30.

收稿日期: 2018-03-06

(本文责编: 李艳芳)