

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.08.029

1 例异基因造血干细胞移植术后抗真菌与免疫抑制治疗药学监护*

刘 幸¹, 张志清², 马 玲^{2△}

(1. 云南省昆明市第三人民医院, 云南 昆明 650041; 2. 云南省第一人民医院·昆明理工大学附属医院, 云南 昆明 650032)

摘要:目的 为临床合理用药提供参考。方法 临床药师参与1例异基因造血干细胞移植后患者的用药治疗, 考虑三唑类药物与环孢素的相互作用, 建议医师更换三唑类抗真菌药和调整环孢素使用剂量。结果 患者环孢素血药浓度平稳, 且维持于治疗窗范围内。结论 临床药师参与异基因造血干细胞移植术后治疗, 可从药学角度优化用药方案, 保障用药的安全性和有效性。

关键词: 临床药师; 异基因造血干细胞移植; 环孢素; 三唑类抗真菌药物; 血药浓度; 合理用药

中图分类号: R95; R979.5

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)08-0094-03

Pharmaceutical Care in Antifungal and Immunosuppressive Therapy in One Patient After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

LIU Xing¹, ZHANG Zhiqing², MA Ling²

(1. Kunming Third People's Hospital, Kunming, Yunnan, China 650041; 2. The First People's Hospital of Yunnan Province · The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan, China 650032)

Abstract: Objective To provide reference for the rational drug use in the clinic. **Methods** By introducing the adjustments the therapy scheme of triazole antifungals and cyclosporine A in one patient who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, the interaction between triazoles and cyclosporine was fully considered. The physician was advised clinical pharmacist to adjust the cyclosporine dosage to achieve an effective therapeutic concentration of cyclosporine. **Results** The blood concentration of cyclosporine in this patient was stable and maintained within the treatment window. **Conclusion** The participation of clinical pharmacists in the treatment of allogeneic hematopoietic stem cells can exert their advantages from the perspective of pharmacy to optimize the treatment plan and improve the safety and effectiveness of medication.

Key words: clinical pharmacists; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; cyclosporine A; triazole antifungal agents; blood concentration; rational drug use

环孢素(CsA)为强效免疫抑制剂,可用于器官移植及异基因外周造血干细胞移植术后移植抗宿主病(GVHD)及同种异体移植排斥反应的预防。CsA体内药代动力学过程个体差异大,且经CYP3A4酶代谢,对该酶有抑制或激动作用的药物均可导致其血药浓度波动。若CsA血药浓度过低,则无法起到预防GVHD的作用,可能造成移植失败的严重后果;若血药浓度过高,则易发生肝、肾毒性等不良反应^[1-2]。骨髓移植是真菌感染的高危因素^[3],侵袭性曲霉感染在同种异基因移植者中较常见,一旦发生则死亡率高。美国《IDSA2016曲霉感染指南》推荐,接受异基因造血干细胞移植的患者在整个免疫低下期间应给予预防性抗真菌治疗^[3-4]。三唑类抗真菌药物为一线预防用药,但该类药是CYP3A4酶抑制剂,会引起CsA血药浓度升高^[5-7]。现就临床药师参与1例异基因造血干细胞移植后抗真菌与免疫抑制治疗用药方案制订的临床试验进行分析,报道如下。

1 临床资料

患者,男,42岁,平素身体健康。2015年8月无诱因

出现头晕、乏力、面色苍白,偶伴晨起齿衄、鼻衄,伴夜间盗汗,无皮肤黏膜淤斑淤点,无骨骼关节痛。2015年10月于云南省第一人民医院血液科诊断为急性粒单核细胞白血病M4型AML-ETO(+),WT1(+),经2次(间隔1月余)IA方案(依达拉星20 mg, d1, 10 mg, d2~d3, 阿糖胞苷200 mg, d1~d7)化疗后骨髓象缓解,之后以HD-Ara-C(阿糖胞苷5 g, d1~d3)方案巩固治疗。2015年12月患者再次入院,体格检查无阳性体征,双下肢轻度浮肿,各项指标正常,拟接受异基因造血干细胞移植。

2 治疗过程与分析

2.1 治疗过程

移植前1周予口服泊沙康唑(200 mg 每日3次)预防侵袭性真菌感染。患者体质量74 kg,移植前1 d予静脉24 h持续泵入CsA 3 mg/(kg·d)(目标血药浓度300~400 ng/mL),口服吗替麦考酚酯500 mg(每12 h 1次)预防GVHD,次日行异基因造血干细胞移植。移植当日患者CsA血药浓度为293.2 ng/mL,移植后7 d患者CsA血药浓度(239.1 ng/mL)仍未达到目标浓度,第

*基金项目:云南省昆明市卫生和计划生育委员会“十、百、千”人才培养计划项目[2017-23]。

第一作者:刘幸,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)254914514@qq.com。

△通信作者:马玲,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)ml_cpu@163.com。

8天CsA给药剂量增至 $3.4\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,且停用泊沙康唑换静脉滴注伏立康唑 0.2 g (每 12 h 1次)。患者CsA血药浓度升高,且超过目标值,CsA给药剂量降至 $3\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,CsA血药浓度仍持续升高,予密切监护并根据CsA血药浓度调整给药量。患者最高血药浓度达 965.5 ng/mL ,给药剂量降至 $2\text{ mg}/\text{kg}$,5d后血药浓度为 565.8 ng/mL ,改静脉泵入CsA为口服给药 100 mg (每 12 h 1次,目标血药浓度 $200\sim 300\text{ ng/mL}$),预防性抗真菌药调整为伊曲康唑口服液 100 mg (每 12 h 1次),详见表1。患者CsA血药浓度稳定,一般情况可于移植后41d出院,嘱定期复查CsA血药浓度。患者接受异基因造血干细胞移植后未出现发热、感染,未接受其他抗菌药物治疗,转氨酶、胆红素、肌酐清除率无异常。

表1 患者用药与CsA血药浓度情况

移植后 天数(d)	CsA 血药浓度 (ng/mL)	CsA 给药 剂量*	抗真 菌药*	移植后 天数(d)	CsA 血药浓度 (ng/mL)	CsA 给药 剂量*	抗真 菌药*
0	293.2	$3.0\text{ mg}/\text{kg}$	泊	24	965.5	$2.7\text{ mg}/\text{kg}$	伏
3	238.2	$3.0\text{ mg}/\text{kg}$	泊	28	565.8	$2.0\text{ mg}/\text{kg}$	伊
7	239.1	$3.0\text{ mg}/\text{kg}$	泊	31	284.6	$2.0\text{ mg}/\text{kg}$	伊
10	291.6	$3.4\text{ mg}/\text{kg}$	伏	35	247.1	100 mg	伊
14	336.6	$3.4\text{ mg}/\text{kg}$	伏	38	246.3	100 mg	伊
17	451.3	$3.4\text{ mg}/\text{kg}$	伏	45	318.2	75 mg	伊
18		$3.0\text{ mg}/\text{kg}$	伏	48	386.4	75 mg	伊
19		$3.0\text{ mg}/\text{kg}$	伏	51	327.6	75 mg	伊
20		$3.0\text{ mg}/\text{kg}$	伏	54	298.7	75 mg	伊
21	714.6	$2.7\text{ mg}/\text{kg}$	伏	61	301.2	75 mg	伊

注:*项下单位为 mg/kg 时代表 24 h 静脉泵入,单位为 mg 时代表口服给药,12h1次。*项下泊为泊沙康唑,用法为 200 mg ,口服,每日3次;伏为伏立康唑,每次 200 mg ,静脉滴注,12h1次;伊为伊曲康唑,每次 100 mg ,口服,每日3次。

2.2 分析

三唑类抗真菌药物主要通过CYP450同工酶CYP2C19代谢,部分通过CYP2C9酶和CYP3A4酶代谢,可抑制CYP3A4酶活性。因此该类药物会与主要经CYP3A4代谢的CsA发生相互竞争作用,同时使用时会导致CsA血药浓度升高和药时曲线下面积增大。不同的三唑类抗真菌药物对酶的亲和性、选择性和抑制作用有一定差异^[8]。临床常用三唑类抗真菌药物主要有氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑、泊沙康唑,伊曲康唑和伏立康唑对CYP3A4酶的抑制作用强于泊沙康唑和氟康唑^[4,9]。该患者分别使用了泊沙康唑、伏立康唑、伊曲康唑3种三唑类抗真菌药物。

泊沙康唑与CsA的相互作用:SANSONE-PARSONS等^[10]针对4例同时使用泊沙康唑和CsA的心脏移植患者的研究结果显示,泊沙康唑会导致CsA血药浓度明显升高,当两药联用时,为避免CsA血药浓度过

高,建议该药用量为推荐剂量的75%。ISABEL等^[11]对41例同时使用泊沙康唑和CsA的接受骨髓移植患者进行临床分析,结果显示,泊沙康唑引起的CsA血药浓度升高一般发生于两药联用1周后,联用第1周可不调节CsA给药剂量。该患者移植前1d接受 $3\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 常规剂量CsA治疗,虽与泊沙康唑联用,但用药第1周患者CsA血药浓度均低于 300 ng/mL ,且较平稳,按上述文献研究结果,两药相互作用发生于联用1周后,因此移植后第8天不应增加CsA剂量,维持原剂量,密切监测血药浓度和相关不良反应即可。

伏立康唑与CsA的相互作用:针对肾移植患者使用伏立康唑联用CsA的研究结果显示,为保持CsA血药浓度在治疗窗范围内,大部分患者两药一旦开始合用需调整CsA用量,一般情况应减少至常规剂量的66%^[12],且应密切监测CsA不良反应和血药浓度,必要时调整其用量。对于异基因造血干细胞移植患者,两药相互作用情况与肾移植时基本相同,两药一旦开始联用即会对CsA血药浓度产生影响,但两药相互作用情况在不同个体间有差异,调整剂量时需密切监护血药浓度^[13-14]。上述文献认为,伏立康唑与CsA相互作用在两药开始联用时立即发生,需马上调整CsA剂量,但该结论是在伏立康唑达到稳态血药浓度情况下得出的。伏立康唑体内代谢呈非线性药代动力学特性,若首日使用维持剂量则需要5~6d才能达到稳态血药浓度,药品说明书推荐初次使用该药时首日剂量加倍,以迅速达到稳态血药浓度。此患者在移植后第8天停用泊沙康唑、换用伏立康唑,泊沙康唑半衰期约为35h,且呈线性代谢,停用后7d左右基本在体内消除,而该患者首日伏立康唑给药剂量并未加倍,用药后6d左右伏立康唑血药浓度达稳态,此时伏立康唑与CsA出现明显相互作用(见图1)。患者血药浓度在换用伏立康唑第7天开始明显升高,与推论吻合。此时可将CsA剂量调至 $2.0\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,再密切监测其血药浓度。此患者CsA给药剂量为 $3.0\text{ mg}/\text{kg}$,因此临床药师建议将CsA减量至 $2.0\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,但临床未采纳,给药剂量为 $2.7\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,第24天复查CsA血药浓度为 965.5 ng/mL 。此时临床将CsA剂

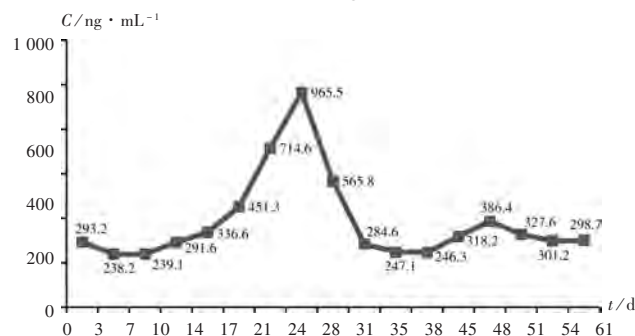


图1 患者移植后CsA血药浓度曲线

量调整为 2.0 mg/kg, 同时将伏立康唑换为伊曲康唑。

伊曲康唑与 CsA 相互作用: 对肾移植和异基因造血干细胞移植者回顾性研究结果表明, 伊曲康唑与 CsA 同时使用会导致 CsA 血药浓度显著升高, 两药联用时需减少 CsA 用量, 建议减少 50%, 再密切监测 CsA 血药浓度与不良反应, 并进行适当调整^[15-16]。该患者换用伊曲康唑口服液, 调整 CsA 用药剂量为 100 mg(每 12 h 1 次), 血药浓度基本稳定, 但用药第 45 天时升高, 患者诉饮食无特殊, 也未加用其他药物, 临床药师考虑血药浓度升高与联用伊曲康唑相关。伊曲康唑体内代谢为非线性型, 用药 2 周左右才能达到稳态血药浓度, 该患者血药浓度出现升高发生于两药联用 2 周后, 与伊曲康唑达到稳态时间相符。考虑伊曲康唑与 CsA 相互作用发生于伊曲康唑达到稳态血药浓度时, 且此前使用的伏立康唑也是 CYP3A4 酶抑制剂, 临床药师建议减少 CsA 给药剂量至原剂量的 75%, 并缩短血药浓度监测周期。患者 CsA 血药浓度维持于 300 ng/mL 左右。

3 讨论

通过此例接受异基因造血干细胞移植者移植后抗 GVHD 和预防性抗真菌的治疗, 并结合文献复习, 临床药师认为, 三唑类抗真菌药与 CsA 的相互作用显著, 当需要联用时可按文献研究结果对 CsA 剂量进行调整, 调整时机与选用的三唑类药物和药物用法用量有关, 既往文献剂量调整方案有一定参考性, 但应结合非线性代谢类药代动力学特性进行调整。不同的三唑类抗真菌药对酶的亲和性、选择性和抑制作用存在差异, 在两药联用过程中更换三唑类抗真菌药会导致 CsA 血药浓度波动, 建议在无严重不良反应等情况时不要更换抗真菌药物。在用药过程中, 应及时监测 CsA 血药浓度, 并监护不良反应, 必要时调整用药剂量, 以保障用药的安全性和有效性^[17]。

参考文献:

- [1] 王欣晨, 商玉萍. 1236 例次再生障碍性贫血患者环孢素 A 血药浓度与其肝肾毒性的相关性研究[J]. 中国药师, 2017, 20(3):513-515.
- [2] 胡蓉蓉, 庄俊玲. 钙调神经蛋白抑制剂致异基因造血干细胞移植患者严重谵妄[J]. 药物不良反应杂志, 2017, 19(6): 459-461.
- [3] MARR KA, CARTER RA, CRIPPA F, et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(7):909-917.
- [4] PATTERSON TF, THOMPSON GR III, DENING DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Disease Society of America[J]. Clinical Infectious Diseases, 2016, 63(4):433-442.
- [5] ASHLEVE D. Management of drug and food interactions with azole antifungal agents in transplant recipients[J]. Pharmacotherapy, 2010, 30(8):842-854.
- [6] 雷和平, 周宏灏. 伏立康唑的药代动力学及其与其他药物间的相互作用[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(11):2011-2013.
- [7] VALENZUELA R, TORRES JP, SALAS C, et al. Drug interaction of voriconazole - cyclosporine in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation (2013 - 2014) [J]. Rev Chilena Infectol, 2017, 34(1):14-18.
- [8] BRUGGEMANN RJ, ALFFENAR JW, BLIJLEVEN NM, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(10):1441-1458.
- [9] NIOIX Y, LEVEQUE D, HERBECHT R, et al. The enzymatic basis of drug - drug interactions with systemic triazole antifungals[J]. Clin Pharmacokinet, 2008, 47(12):779-792.
- [10] SANSONE - PARSONS A, KRISHNA G, MARTINHO M, et al. Effect of oral posaconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus [J]. Pharmacotherapy, 2007, 27(6):825-834.
- [11] ISABEL S ÁNCHEZ - ORTEGA, LOURDES V ÁZQUEZ, CARMEN MONTES, et al. Effect of Posaconazole on Cyclosporine Blood Levels and Dose Adjustment in Allogeneic Blood and Marrow Transplant Recipients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(12):6422-6424.
- [12] ROMERO AJ, LE PP, NILSSON LG, et al. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients[J]. Clin Pharmacol Ther, 2002, 719(4):226-234.
- [13] MORI T, AISA Y, KATO J, et al. Drug interaction between voriconazole and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. Bone Marrow Transplantation, 2009, 44(6):371-374.
- [14] YANG T, WU XM, QIU HQ, et al. Adverse drug interactions as a high - risk factor for lethal post - transplant complications in Chinese population[J]. Clin Transplant, 2013, 27(2):255-260.
- [15] FLOREA NR, CAPITANO B, NIGHTINGALE CH, et al. Beneficial pharmacokinetic interaction between cyclosporine and itraconazole in renal transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2003, 35(8):2873-2877.
- [16] LEATHER H, BOYETTE RM, TIAN L, et al. Pharmacokinetic evaluation of the drug interaction between intravenous itraconazole and intravenous tacrolimus or intravenous cyclosporin A in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2006, 12(3):325-334.
- [17] 刘志艳, 陈 愚, 刘园园, 等. 伏立康唑对免疫抑制剂药代动力学影响的系统评价[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(6): 21-26.

(收稿日期:2019-12-12)