

- [2] 李小翠. 草铵膦在大鼠体内毒物代谢动力学 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2012.
- [3] WU X, CHEN X, XIAO H, et al. Simultaneous determination of glyphosate and glufosinate-ammonium residues in tea by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry coupled with pre-column derivatization [J]. *Se Pu*, 2015, 33 (10): 1090-1096.
- [4] LAJMANOVICH R C, CABAGNA-ZENKLUSEN M C, ATTADEMO A M, et al. Induction of micronuclei and nuclear abnormalities in tadpoles of the common toad (*Rhinella arenarum*) treated with the herbicides Liberty and glufosinate-ammonium [J]. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 2014, 769(15): 7-12.
- [5] HERZINE A, LAUGERAY A, FEAT J, et al. Perinatal exposure to glufosinate ammonium herbicide impairs neurogenesis and neuroblast migration through cytoskeleton destabilization [J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 9(10): 191.
- [6] MOON J M, CHUN B J. Serial ammonia measurement in patients poisoned with glufosinate ammonium herbicide [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2016, 35(5): 554-561.
- [7] CALAS A G, PERCHE O, RICHARD O, et al. Characterization of seizures induced by acute exposure to an organophosphate herbicide, glufosinate-ammonium [J]. *Neuroreport*, 2016, 27 (7): 532-541.
- [8] 张宏军, 刘学, 张佳, 等. 草铵膦的作用机理及其应用 [J]. *农药科学与管理*, 2004, 25(4): 23-27.
- [9] FARO L R, FERREIRA NUNES B V, ALFONSO M, et al. Role of glutamate receptors and nitric oxide on the effects of glufosinate ammonium, an organophosphate pesticide, on in vivo dopamine release in rat striatum [J]. *Toxicology*, 2013, 311(3): 154-161.
- [10] SCHULTE-HERMANN R, WOGAN G N, BERRY C, et al. Analysis of reproductive toxicity and classification of glufosinate-ammonium [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2006, 44(3 Suppl 1): S1-S76.
- [11] TOMINAGA K, IZUMI M, SUZUKAWA M, et al. Takotsubo cardiomyopathy as a delayed complication with a herbicide containing glufosinate ammonium: a suicide attempt: a case report [J]. *Case Rep Med*, 2012: 630-468.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2017-09-20 修回日期:2017-11-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.11.013

• 论著 •

狼疮性肾炎患儿他克莫司联合伏立康唑的个体化药学监护

刘红霞, 姜志虎, 李志玲, 孙华君 (上海市儿童医院, 上海交通大学附属儿童医院, 上海 200062)

[摘要] 目的:探讨 CYP3A5 基因型和伏立康唑对他克莫司用药剂量的影响。方法:临床药师通过对 1 例狼疮性肾炎患儿进行药学监护,根据 CYP3A5 基因型对他克莫司初始用药剂量进行估算,联用伏立康唑后,对他克莫司用药剂量进行调整。结果:临床药师通过药学监护,给予个体化的用药建议,提高了患儿用药的安全性和有效性。结论:临床药师在临床个体化给药方案的制定中发挥着积极的作用。

[关键词] 药学监护;他克莫司;伏立康唑

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)11-0039-03

Individualized Pharmaceutical Care of Tacrolimus Combined with Voriconazole for Children with Lupus Nephritis

Liu Hongxia, Jiang Zhihu, Li Zhiling, Sun Huajun (*Shanghai Children's Hospital, Children's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200062, China*)

[Abstract] **Objective:** To probe into the effects of CYP3A5 genotype and voriconazole on the dosage of tacrolimus. **Methods:** Clinical pharmacists provided pharmaceutical care for a child with lupus nephritis, and estimated the initial dosage of tacrolimus according to CYP3A5 genotype. After the drug combination of voriconazole, the dosage of tacrolimus was adjusted. **Results:** Through the pharmaceutical care, individualized medication recommendations were given to improve the safety and effectiveness of the medication. **Conclusion:** Clinical pharmacists play an active role in the formulation of individualized clinical dosage regimens.

[Keywords] pharmaceutical care; tacrolimus; voriconazole

狼疮性肾炎是系统性红斑狼疮最常见且严重的并发症,也是最常见的继发性肾脏病。他克莫司是治疗狼

疮性肾炎最常用的免疫抑制剂之一^[1-3],具有治疗窗窄、个体差异大等特点。伏立康唑是常用的抗真菌药物,是

基金项目:上海市卫生和计划生育委员会基金,编号 20164Y0122;上海交通大学医学院医院药学科科研基金青年项目,编号 JDYX2016QN017。

作者简介:刘红霞(1983-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: lhx64597846@163.com。

通讯作者:孙华君,男,博士,主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail: shj2049@126.com。

慢性肾脏病合并肺部真菌感染患者的常用药物,临床常见两药联合应用的病例。本文通过对 1 例狼疮性肾炎患儿进行药学监护,探讨 CYP3A5 基因型和伏立康唑对他克莫司用药剂量的影响。

1 病例资料

患儿男,7 岁 6 个月,33 kg,汉族,因“反复浮肿蛋白尿 10 月余”于 2017 年 11 月 19 日入院。2017 年 1 月患儿无明显诱因下出现双眼睑浮肿,当地医院诊断为肾病综合征、溶血性贫血。于 3 月 15 日加用醋酸泼尼松片 45 mg,每日 1 次,口服。4 月 20 日复查尿蛋白+++、4 月 30 日家属自行停用醋酸泼尼松片。5 月 6 日患儿在当地医院查血常规 PLT $78 \times 10^9/L$,尿蛋白+++、尿红细胞 15~20/HP。遂前往我院住院治疗,行肾活检提示狼疮性肾炎Ⅲ型,制定治疗方案为醋酸泼尼松片 20 mg, bid 口服,联合吗替麦考酚酯分散片 0.25 g, q 12 h 口服,后多次查尿蛋白波动在+~+++。11 月 16 日,查尿蛋白+++、此时患儿醋酸泼尼松片 20 mg, qd 口服,联合吗替麦考酚酯分散片 0.375 g, q 12 h 口服中,患儿仍有泡沫尿,为进一步诊治收入住院。入院查体:体温 37℃,脉搏 119 次/分,呼吸 20 次/分,血压 134/86 mm Hg,双肺呼吸音粗,未闻及肺部啰音,无双眼睑及双下肢水肿。入院诊断:系统性红斑狼疮;狼疮性肾炎Ⅲ型。

2 治疗经过

入院后完善相关检查,继续使用醋酸泼尼松片、缬沙坦分散片、儿童维 D 钙咀嚼片进行治疗,考虑患儿血尿、蛋白尿控制不佳,停用吗替麦考酚酯分散片,计划调整免疫抑制治疗方案为醋酸泼尼松片联合他克莫司胶囊,在使用他克莫司胶囊前,通过荧光原位杂交法进行 CYP3A5 *3 基因型检测,结果为 *1/*3 型。临床药师建议给予他克莫司胶囊 2 mg, q 12 h, 即 0.12 mg/(kg·d) 口服进行治疗,医生采纳。于是在入院第 3 天,患者的治疗方案调整为醋酸泼尼松片 30 mg, qd, 口服,他克莫司胶囊 2 mg, q 12 h, 口服(入院第 6 天查他克莫司血药谷浓度为 4.85 ng/mL),并加用硫酸羟氯喹片 100 mg, bid, 口服。入院第 5 天患儿出现咳嗽、咳痰,无发热,进一步查肺 CT 示:双肺多发结节伴左下斑片状影,考虑感染性肉芽肿性病灶可能大。查 PCT 0.05 ng/mL, CRP 3.7 mg/L, G 试验阴性,考虑为“肺部感染(曲霉菌可能性大)”。遂于入院第 8 天加用伏立康唑片 200 mg, q 12 h 口服治疗。考虑伏立康唑片和他克莫司胶囊的相互作用,临床药师建议调整他克莫司胶囊的剂量为:早上 1 mg, 晚 0.5 mg, 口服,约为目前使用剂量的 1/3,如血药浓度不达标,可根据血药浓度再次进行剂量调整,医生采纳。入院第 12 天测他克莫司谷浓度为 6.7 ng/mL,达到目标血药浓度。入院第 14 天,考虑患者病情相对稳定,予以出院。

3 分析与讨论

3.1 影响他克莫司用药剂量的因素分析

他克莫司在体内的药动学个体差异非常大(半衰期 $t_{1/2}$ 为 3.5~40.5 h,口服生物利用度为 4.0%~89.0%,平均为 25.0%^[4]),其用药剂量受患者性别、年龄、体质指数、种族/民族、疾病状态、肝肾功能、饮食、合并用药及 CYP3A5 基因型等多种因素的影响。他克莫司治疗窗窄,血药浓度低,往往无法达到良好的治疗效果;血药浓度高,出现肾功能损害、高血压、高血糖、神经毒性等不良反应的风险高。临床药师建议该患儿使用他克莫司前,进行 CYP3A5 *3 基因型检测,医生采纳,并通过荧光原位杂交法进行了 CYP3A5 *3 基因型检测,检测结果显示为 *1/*3 型,联用伏立康唑后,建议减少他克莫司的使用剂量,使他克莫司的血药浓度控制在 5~10 ng/mL 的范围内^[5]。

3.2 CYP3A5 基因多态性对他克莫司初始用药剂量的指导

CYP3A 酶系中的 CYP3A5 基因多态性是影响他克莫司血药浓度的重要因素,而 CYP3A5 *3 是决定 CYP3A5 表达水平的最主要因素,该突变能够引起可变剪切,产生不稳定的蛋白质,从而使携带 CYP3A5 *3/*3 基因的人不表达 CYP3A5^[6]。有研究^[7-8]表明,CYP3A5 *3 基因多态性是移植患者术后他克莫司血药浓度的重要影响因素。为达到相同目标血药浓度,*1 等位基因携带者比 *3/*3 基因携带者需要更高剂量的他克莫司。国内通过对肾病综合征、膜性肾病等慢性肾脏病患者进行研究,也得到相同的结论^[9-10]。狼疮性肾炎患儿他克莫司的初始使用剂量一般为 0.05~0.15 mg/(kg·d)^[5],通过荧光原位杂交法对该患儿的 CYP3A5 *3 基因型进行检测,结果为 *1/*3 型,属于中等代谢型,建议使用较高剂量的他克莫司进行治疗。根据患儿体质量、基因型,考虑到他克莫司胶囊的规格(每粒 0.5 mg 或 1 mg),临床药师建议他克莫司胶囊的初始使用剂量为 2 mg, q 12 h 口服[0.12 mg/(kg·d)],医生采纳用药剂量建议,3 d 后测血药浓度为 4.85 ng/mL,基本达到目标血药浓度。

3.3 伏立康唑影响他克莫司用药剂量的机制及特点

伏立康唑是强的 CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19 竞争性抑制剂,能与许多药物发生相互作用^[11],他克莫司主要经 CYP3A4/5 代谢,同时也是 P-糖蛋白的底物。两者联合使用时,伏立康唑可通过抑制 CYP3A4 酶活性,使得他克莫司的代谢受阻,造成体内药物蓄积,导致血药浓度升高。此外,研究表明,伏立康唑对他克莫司的抑制作用与 CYP3A5 基因多态性相关,抑制作用表现为 CYP3A5 *3/*3 > CYP3A5 *1/*3 > CYP3A5 *1/*1。推测对于 CYP3A5 *3/*3 的患者,他克莫司主要依靠 CYP3A4 代谢,此时伏立康唑对他克莫司的抑制作用就

会表现得比较明显^[12]。此外,也有研究表明,伏立康唑对他克莫司代谢的抑制程度,还受伏立康唑血药浓度的影响,而伏立康唑在体内的浓度主要与 CYP2C19 的基因多态性相关,给予相同剂量的伏立康唑(200 mg, q 12 h), CYP2C19 慢代谢型的患者较快代谢型的患者,对他克莫司的抑制作用强^[13]。本例患儿未进行 CYP2C19 基因型及伏立康唑血药浓度检测, CYP3A5 * 3 基因型检测结果为 * 1/ * 3 型,推测伏立康唑对他克莫司表现为中等程度的抑制作用。

3.4 与伏立康唑联用时,他克莫司的剂量调整

Capone D 等^[14]研究提示,当伏立康唑和他克莫司联合使用时,他克莫司的剂量可经验性调整为初始剂量的 1/3,此剂量能维持患者他克莫司正常的血药浓度。伏立康唑说明书提示两者联合使用时需要减量,并建议严密监测血药浓度。该患儿在他克莫司用药剂量减少为初始用药剂量的约 1/3 后,他克莫司可达目标血药浓度。

然而,在临床实践过程中,我们发现将他克莫司的用药剂量调整为初始剂量的 1/3,并不能使全部的患者都达到目标血药浓度。2002 年 Venkataramanan R^[15]首次在肝移植受者中对伏立康唑与他克莫司的相互作用进行研究,结果显示伏立康唑可使他克莫司的血药浓度增加 10 倍。Mori T 等^[16]通过对造血干细胞移植患者进行研究,结果表明伏立康唑可使他克莫司血药浓度增加 115% (25% ~ 308%),该研究还显示了伏立康唑对他克莫司血药浓度影响的巨大变异性。因此当他克莫司与伏立康唑联合使用时,可先按照说明书经验性地减少他克莫司的使用剂量,考虑他克莫司的个体差异大,以及伏立康唑对他克莫司血药浓度影响的巨大变异性,如患者未达到目标血药浓度,则进行进一步的剂量调整,给予个体化的用药。有条件还可检测 CYP2C19、CYP3A5 的基因型,结合基因型给予更加准确的个体化治疗方案。

临床药师通过对 1 例狼疮性肾炎患儿进行药学监护,根据 CYP3A5 基因型对他克莫司初始用药剂量进行推荐,联用伏立康唑后,对他克莫司用药剂量进行调整,给予了个体化的用药建议,提高了患儿用药的安全性和有效性。

参考文献:

- [1] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 狼疮性肾炎诊治循证指南 (2016) [J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(2): 88-94.
- [2] 周春, 庞玉生, 李铭芳, 等. 他克莫司治疗儿童难治性肾病 12 例临床研究 [J]. 儿科药理学杂志, 2013, 19(5): 3-5.
- [3] 杨琴, 王墨, 李秋, 等. 104 例儿童系统性红斑狼疮肾炎临床及病理分析 [J]. 儿科药理学杂志, 2011, 17(6): 10-13.
- [4] VENKATARAMANAN R, SWAMINATHAN A, PRASAD T, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus [J]. Clin Pharmacokinet, 1995, 29(6): 404-430.
- [5] 党西强, 易著文. 狼疮性肾炎诊治循证指南 (2016) 解读 [J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(2): 95-99.
- [6] KUEHL P, ZHANG J, LIN Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression [J]. Nat Genet, 2001, 27(4): 383-391.
- [7] MAC G R, ZAHARAN N L, CHIK Z, et al. Effects of CYP3A5 genetic polymorphism on the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients [J]. Transplant Proc, 2016, 48(1): 81-87.
- [8] WANG L, LIU L H, TONG W H, et al. Effect of CYP3A5 gene polymorphisms on tacrolimus concentration/dosage ratio in adult liver transplant patients [J]. Genetics and molecular research, 2015, 14(4): 15148-15157.
- [9] 魏传梅, 蔺婷婷, 窦冕. CYP3A5 基因多态性与膜性肾病患者他克莫司的疗效及安全性的相关性 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(2): 161-164.
- [10] 叶冬梅, 刘晓霞, 兰顺, 等. CYP3A5 基因型对肾病综合征患者他克莫司血药浓度与剂量比的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(24): 2139-2143.
- [11] HYLAND R, JONES B C, SMITH D A. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole. [J]. Drug metabolism & disposition, 2003, 31(5): 540-547.
- [12] YAMAZAKI H, NAKAMOTO M, SHIMIZU M, et al. Potential impact of cytochrome P450 3A5 in human liver on drug interactions with triazoles [J]. British journal of clinical pharmacology, 2010, 69(6): 593-597.
- [13] IMAMURA C K, FURIHATA K, OKAMOTO S, et al. Impact of cytochrome P450 2C19, polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus when coadministered with voriconazole [J]. Journal of clinical pharmacology, 2015, 56(4): 408-413.
- [14] CAPONE D, TARANTINO G, GENTILE A, et al. Effects of voriconazole on tacrolimus metabolism in a kidney transplant recipient [J]. J Clin Pharm Ther, 2010, 35(1): 121-124.
- [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]. Antimicrobial agents & chemotherapy, 2002, 46(9): 3091.
- [16] 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.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2018-06-25 修回日期:2018-08-07)

《儿科药理学杂志》投稿网址: <http://www.ekyxzz.com.cn>。