

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2021. 12. 007

· 论 著 ·

造血干细胞移植儿童体内伏立康唑与钙调神经磷酸酶抑制剂的相互作用

杨梦婕, 王梅, 桂环 (苏州大学附属儿童医院, 江苏苏州 215000)

[摘要]目的:评价接受造血干细胞移植(HSCT)患儿中伏立康唑与钙调神经磷酸酶抑制剂环孢素(CsA)或他克莫司(FK506)之间的相互作用。方法:采用前瞻性队列研究方法评估31例接受稳定剂量CsA或FK506并开始使用伏立康唑的同种异体HSCT患儿。在伏立康唑用药前和用药后5~8 d测定CsA或FK506的血药浓度,并在稳态下测定伏立康唑的血药浓度,评估伏立康唑给药前后CsA及FK506的血药浓度变化情况。结果:伏立康唑给药后,CsA的浓度/剂量(C/D)值增加了215.75%(10.16%~706.35%),FK506的C/D增加了239.24%(89.66%~615.00%)(P 均 <0.01)。伏立康唑对CsA和对FK506血药浓度的影响程度相当($P>0.05$)。伏立康唑血药浓度与CsA的C/D增幅之间无相关性($P>0.05$),而与FK506的C/D增幅呈正相关($P<0.05$)。结论:HSCT患儿联用伏立康唑后,CsA与FK506的血药浓度明显增加,且增加幅度存在显著个体差异。

[关键词]伏立康唑;环孢素;他克莫司;药物相互作用;造血干细胞移植

[中图分类号]R969.2

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2021)12-0023-03

Interaction between Voriconazole and Calcineurin Inhibitors in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Yang Mengjie, Wang Mei, Gui Huan (Children's Hospital of Soochow University, Jiangsu Soochow 215000, China)

[Abstract]Objective: To evaluate the interaction between voriconazole and calcineurin inhibitors cyclosporine (CsA) or tacrolimus (FK506) in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Methods: A prospective cohort study method was used to evaluate 31 children with allogeneic HSCT who received a steady dose of CsA or FK506 and were started on voriconazole. The blood concentration of CsA or FK506 was measured before and after voriconazole administration of 5 to 8 d, the blood concentration of voriconazole were determined at the steady state, and the changes in blood concentration of CsA or FK506 before and after voriconazole administration were detected. Results: After voriconazole administration, the concentration/dose (C/D) values increased by 215.75% (from 10.16% to 706.35%) for CsA and 239.24% (from 89.66% to 615.00%) for FK506 ($P<0.01$). Voriconazole had similar effects on CsA and FK506 ($P>0.05$). There was no correlation between the blood concentration of voriconazole and the C/D increase of CsA ($P>0.05$), yet there was a positive correlation between the blood concentration of voriconazole and the C/D increase of FK506 ($P<0.05$). Conclusion: The blood concentration of CsA and FK506 increase significantly after the combination of voriconazole in children with HSCT, and there are significant individual differences in the magnitude of the increase.

[Keywords] voriconazole; cyclosporine; tacrolimus; drug interaction; hematopoietic stem cell transplantation

侵袭性真菌感染是异体造血干细胞移植(HSCT)术后常见的并发症之一^[1]。伏立康唑是一种三唑类抗真菌药物,对念珠菌和曲霉菌均有强大的杀菌活性,广泛用于防治HSCT术后真菌感染^[2]。伏立康唑主要通过细胞色素P450(CYP450)2C19(CYP2C19)代谢,也有小部分通过CYP2C9和CYP3A4代谢,是CYP450抑制剂。因此,伏立康唑可能会增高通过CYP450同工酶代谢的药物如钙调磷酸酶抑制剂环孢素(CsA)和他克莫司(FK506)的血药浓度^[3]。CsA及FK506属于免疫抑制剂,常规用于接受HSCT的患者,以预防移植物抗宿主病和移植排斥反应^[4]。从药物代谢机制可以推测,伏立康唑与CsA及FK506之间存在明显的药物相互作用,且已被写入药品说明书。由于CsA及FK506的治疗指数较小,血药浓度的增加可能导致较大的副作用,从而限制

了临床应用。因此,监测CsA及FK506血药浓度对于同时接受伏立康唑治疗的患者非常重要^[5-6]。目前,伏立康唑对HSCT患者CsA或FK506血药浓度的影响仅限于一些小样本研究和病例报告,在儿童群体开展的研究则更少。已有的证据^[5,7-8]显示,当同时给予伏立康唑时,CsA和FK506的血药浓度会明显增加,且增幅存在显著个体差异,这种个体差异可能是由于CYP3A4和CYP2C19活性的异质性所致^[9-12]。此外,伏立康唑血药浓度与CsA或FK506血药浓度增幅之间的相关性研究证据有限^[13]。因此,本研究就以上问题进行探讨,为临床合理用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

基金项目:苏州市产业技术创新专项,编号SYSD2016150;江苏省药学会—奥赛康医院药学基金立项课题,编号A201727。

作者简介:杨梦婕(1983.11-),女,硕士,主要从事儿科临床药学工作,E-mail: 24939491@qq.com。

通讯作者:王梅(1984.01-),女,博士,主要从事儿科临床药学工作,E-mail: wangmeisdfey@163.com。

本研究采用前瞻性队列研究方法,经苏州大学附属儿童医院医学伦理委员会审核通过,于 2017 年 10 月至 2018 年 9 月在苏州大学附属儿童医院进行。纳入标准:接受同种异体 HSCT 的 2~14 岁患儿,已经接受了稳定剂量的 CsA 或 FK506 治疗,并开始使用伏立康唑预防侵袭性真菌感染。排除标准:(1)体质量 ≥ 50 kg;(2)肝肾功能不全;(3)正在接受其他与伏立康唑、CsA 或 FK506 有明显相互作用的药物治疗。共纳入患儿 31 例,平均年龄 7 岁,体质量 24 kg(12~49 kg),基础疾病以急性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、再生障碍性贫血为主,见表 1。

表 1 一般资料

项目	总体(n=31)	CsA 组(n=20)	FK506 组(n=11)
平均年龄/岁	7	6	8
平均体质量/kg	24	23	26
性别(男/女)	19/12	10/10	9/2
急性髓系白血病/例	8	6	2
急性淋巴细胞白血病/例	10	6	4
再生障碍性贫血/例	8	5	3
慢性髓系白血病/例	2	2	0
粘多糖贮积病/例	1	0	1
维斯科特-奥尔德里奇综合征/例	1	0	1
WAS/例	1	1	0
相关供体移植/例	18	12	6
无关供体移植/例	13	8	5

注:WAS 指湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征

1.2 给药方案分组

我院使用的伏立康唑有 2 个品种:伏立康唑(中国 Yibang)和伏立康唑(美国 Vfend)。根据药品说明书确定儿童给药方案:Yibang, 4 mg/kg, q12h; Vfend, 2~11 岁 7~8 mg/kg, 12~14 岁 4 mg/kg, q12h。并结合患儿年龄进行分组:A 组, 2~5 岁使用 Yibang; B 组, 2~5 岁使用 Vfend; C 组, 6~11 岁使用 Yibang; D 组, 6~11 岁使用 Vfend; E 组, 12~14 岁使用 Yibang; F 组, 12~14 岁使用 Vfend。

1.3 血药浓度监测

使用标准酶放大免疫测定技术(EMIT),在伏立康唑给药前 1 d 和给药后 5~8 d 分别测量 CsA 或 FK506 血药浓度。以浓度/剂量(C/D)值[血药浓度(ng/mL)/给药剂量(mg/kg)]客观反映血药浓度的变化情况。伏立康唑血药浓度测定采用超高效液相色谱-串联质谱法^[14],利用 Acquity UPLC 超高效液相色谱仪及 Vevo TQS 三重四级杆串联质谱仪(美国 Waters 公司)检测伏立康唑给药第 6 天后的血清谷浓度。

1.4 不良反应评价

伏立康唑的药物不良反应包括视力障碍、幻视、肝酶升高、皮疹和精神症状。药物不良反应的关联性评价基于常见不良反应术语评定标准(CTCAE)^[15]。患儿每天常规监测生化指标,包括血肌酐、直接胆红素、间接胆

红素、总胆红素、碱性磷酸酶、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)。

1.5 统计学方法

应用 Wilcoxon 秩和检验比较伏立康唑给药前后 CsA 或 FK506 的 C/D,以 Spearman 等级相关系数评估 CsA 或 FK506 的 C/D 变化与伏立康唑血药浓度之间的相关性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 联用伏立康唑对 CsA 或 FK506 的 C/D 影响

患儿合并使用伏立康唑后,CsA 或 FK506 的血药浓度均升高。CsA 的 C/D 在使用伏立康唑后 5~8 d 为 60.47(22.94~180.38),比伏立康唑给药前的 19.15(7.23~52.87)增加了 215.75%(10.16%~706.35%)($P<0.01$)。FK506 的 C/D 在使用伏立康唑后 5~8 d 为 243.24(46.15~828.00),比伏立康唑给药前的 71.70(15.62~168.00)增加了 239.24%(89.66%~615.00%)($P<0.01$)。

2.2 伏立康唑血药浓度与 CsA 或 FK506 的 C/D 增幅的相关性

CsA 组患儿伏立康唑血药浓度为 (2.35 ± 2.06) $\mu\text{g/mL}$,与 CsA 的 C/D 增幅之间无相关性($r=0.193$, $P>0.05$);FK506 组患儿伏立康唑血药浓度为 (1.84 ± 1.81) $\mu\text{g/mL}$,与 FK506 的 C/D 增幅呈正相关($r=0.643$, $P<0.05$)。见图 1。

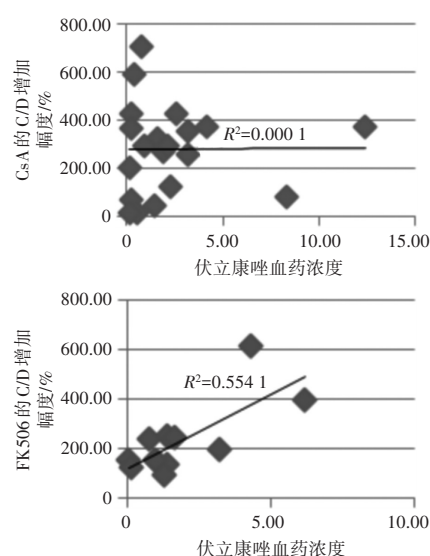


图 1 伏立康唑血药浓度与 CsA 或 FK506 的 C/D 增幅的相关性

2.3 伏立康唑安全性评估

31 例患儿药物不良反应发生率为 19.4%(6/31)。根据 CTCAE 标准,6 例患儿发生的药物不良反应最可能与伏立康唑有关,其中 4 例心率增快(1 例合并视觉障碍),1 例肝酶升高,1 例恶心呕吐。本研究期间患儿未见寒颤、发热、头痛、幻觉或皮疹发生。出现不良反应的患儿伏立康唑稳态血药谷浓度均 <5.5 mg/L,药物不良反应症状最终改善或消失,由不良反应导致的伏立康唑

停药百分比为 6.5% (2/31)。

3 讨论

本研究在评估血药浓度变化时,参考使用浓度-时间曲线下面积或钙调磷酸酶抑制剂的剂量减少比例,但这些参数无法定量,因为它们只侧重于钙调磷酸酶抑制剂浓度或剂量一个方面。因此,本研究使用 C/D 来定量评估药物相互作用,同时反映钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度和剂量,可提供更具临床相关性的数据。

本研究结果显示,在接受同种异体 HSCT 患儿群体中,同时使用伏立康唑会与钙调神经磷酸酶抑制剂 CsA 及 FK506 发生显著的药物相互作用,导致 CsA 或 FK506 的血药浓度增加,该现象与药品说明书相关提示相符。对于接受同种异体 HSCT 的患儿,临床医师需要不断地权衡钙调神经磷酸酶抑制剂的毒性和移植物抗宿主病 (GVHD) 或移植物排斥反应的发生风险,为防止钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度达到毒性阈值,在同时使用伏立康唑时,会按照药品说明书推荐,将 CsA 剂量降低至 1/2 或将 FK506 剂量降低至 1/3。然而,本研究结果显示,伏立康唑与钙调神经磷酸酶抑制剂的药物相互作用程度存在较大的个体差异,且伏立康唑对 CsA 和 FK506 血药浓度的影响程度 (C/D 增幅) 相当 ($P>0.05$)。因此,钙调磷酸酶抑制剂的减量比例应通过定期监测患儿血药浓度来个体化确定。

伏立康唑与钙调磷酸酶抑制剂之间药物相互作用的个体差异原因有待阐明,一种可能的解释是患者 CYP450 活性的个体差异^[9-12]。伏立康唑由 3 种独立的酶 CYP2C9、CYP2C19 和 CYP3A4 代谢。CYP2C19 是负责伏立康唑代谢的主要酶,具有基因多态性,导致伏立康唑在不同个体中代谢速度不同。儿童随着年龄的增长,酶活性不断变化。伏立康唑作为酶抑制剂及 CYP3A4 的底物,浓度越高,CYP3A4 的活性降低越多。

伏立康唑儿童推荐剂量比成人高,且与年龄相关。原研药品说明书儿童推荐剂量:2~12 岁或 12~14 岁且体质量<50 kg,负荷量 9 mg/kg,2 剂后维持量 8 mg/kg, q12h;12~14 岁且体质量≥50 kg,负荷量 6 mg/kg,维持量 4 mg/kg。我院使用的 2 个品种伏立康唑 Yibang 和 Vfend 说明书推荐剂量不同可能是由于国产药品 Yibang 尚无足够的儿童群体临床试验数据支撑药品说明书的更新。本研究发现,2 个品种伏立康唑在各自说明书剂量下,对 CsA 和对 FK506 血药浓度的影响程度相当,伏立康唑血药浓度与 CsA 的 C/D 增幅之间无相关性,而与 FK506 的 C/D 增幅呈正相关。提示有必要在未来的研究中扩大样本,以获得更客观的数据。

综上所述,伏立康唑与钙调神经磷酸酶抑制剂之间的药物相互作用存在较大个体差异,在同时使用钙调神经磷酸酶抑制剂和伏立康唑时,应该密切监测血药浓度以指导剂量调整,保障用药的有效性和安全性。

参考文献:

- [1] LEHRNBECHER T, GROLL A H. Invasive fungal infections in the pediatric population [J]. Expert review of anti-infective therapy, 2014, 9(3): 275-278.
- [2] GIRMENIA C, FERRETTI A, BARBERI W. Epidemiology and risk factors for invasive fungal diseases in hematopoietic stem cell transplantation [J]. Current opinion in hematology, 2014, 21(6): 459-465.
- [3] 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 transplant, 2009, 44(6): 371-374.
- [4] SOLOMON S R, NAKAMURA R, READ E J, et al. Cyclosporine is required to prevent severe acute GVHD following T-cell-depleted peripheral blood stem cell transplantation [J]. Bone marrow transplantation, 2003, 31(9): 783-788.
- [5] KANG H M, LEE H J, CHO E Y, et al. The clinical significance of voriconazole therapeutic drug monitoring in children with invasive fungal infections [J]. Pediatric hematology & oncology, 2015, 32(8): 557-567.
- [6] TUCKER L, HIGGINS T, EGELUND E F, et al. Voriconazole monitoring in children with invasive fungal infections [J]. Journal of pediatric pharmacology & therapeutics, 2015, 20(1): 17-23.
- [7] LIU L, ZHOU X, WU T, et al. Dose optimisation of voriconazole with therapeutic drug monitoring in children: a single-centre experience in China [J]. International journal of antimicrobial agents, 2017, 49(4): 483-487.
- [8] 刘红霞, 姜志虎, 李志玲, 等. 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 [J]. 儿科药理学杂志, 2018, 24(11): 39-41.
- [9] SHIH Y, YAN J, ZHU W H, et al. Effects of erythromycin on voriconazole pharmacokinetics and association with CYP2C19 polymorphism [J]. European journal of clinical pharmacology, 2010, 66(11): 1131-1136.
- [10] LI Z W, PENG F H, YAN M, et al. Impact of CYP2C19 genotype and liver function on voriconazole pharmacokinetics in renal transplant recipients [J]. Therapeutic drug monitoring, 2017, 39(4): 422-428.
- [11] 李宇, 张永煌, 张蕾, 等. CYP2C19 基因多态性对伏立康唑血浓度、安全性和有效性的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(9): 82-85.
- [12] 王叨, 徐岩, 张艳清, 等. CYP2C19 基因多态性对恶性肿瘤合并侵袭性真菌感染患儿伏立康唑谷浓度的影响 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(3): 203-205.
- [13] MASOUMI H T, HADJIBABAIE M, VAEZI M, et al. Evaluation of the interaction of intravenous and oral voriconazole with oral cyclosporine in iranian HSCT patients [J]. Journal of research in pharmacy practice, 2017, 6(2): 77-82.
- [14] 曲洪澜, 吴德沛, 唐晓文, 等. CYP2C19 基因多态性对血液病患者伏立康唑血药浓度的影响及血药浓度监测在侵袭性真菌病防治中的价值 [J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(3): 202-206.
- [15] National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0 [M]. 2009.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2020-11-23 修回日期:2021-02-19)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.12.008

· 论著 ·

儿科消化系统疾病中药饮片不合理应用关键问题提取与分析

张艳菊¹, 常征², 孙洁³, 张晶晶¹, 王彦青¹, 史强¹ (1. 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045; 2. 卫生部北京医院, 北京 100730; 3. 北京市丰盛中医骨伤专科医院, 北京 100032)

[摘要] 探讨儿科消化系统疾病中药饮片处方应用现状, 提炼处方点评的 4 个关键问题, 即毒性药品、贵重药品、大药味处方及超大金额处方, 维度集中在超剂量和超数量两个方面。对不合理处方及关键问题进行统计, 分析其产生原因, 并提出解决方法。为下一步制定儿科消化系统疾病中药饮片合理使用及点评标准提供参考。

[关键词] 儿科; 中药饮片; 处方点评

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2021)12-0026-04

Key Problems in Irrational Application of Traditional Chinese Medicine Decoction Pieces in Pediatric Digestive System Diseases

Zhang Yanju¹, Chang Zheng², Sun Jie³, Zhang Jingjing¹, Wang Yanqing¹, Shi Qiang¹ (1. Children's Hospital, Capital University, Beijing 100045, China; 2. Beijing Hospital, Beijing 100730, China; 3. Beijing Fengsheng Special Hospital of Traditional Medical Traumatology and Orthopaedics, Beijing 100032, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the application status of traditional Chinese medicine decoction pieces prescriptions in pediatric digestive system diseases, and to extract the four key problems of prescription review, namely, toxic drugs, precious drugs, prescription of large number of drugs and large sum of money, with dimensions focusing on off-label dosage and off-label quantity. The irrational prescriptions and key problems were collected statistically, the causes were analyzed and the solutions were put forward. This thesis provides reference for formulating the standard of rational use and evaluation of traditional Chinese medicine decoction pieces in pediatric digestive system diseases.

[Keywords] pediatrics; traditional Chinese medicine decoction pieces; prescription review

在中共“十九大”习近平总书记强调大力发展中医药事业的号召下, 随着中药合理应用工作的全面开展, 2017 年北京市中医管理局率先在全国启动北京地区中药饮片处方上报和点评工作, 通过近两年的大数据收集和分析, 现有中药饮片处方问题逐一显现。在处方点评和数据分析过程中, 笔者发现药师处于事后分析位置, 对于中医处方这类更注重个体化给药的实践活动, 在目前所参照的点评规则中, 药师涉及诊断和适应证适宜性的点评部分缺少话语权。在当前电子处方大环境下, 漏填处方项目、未按规范名称开具处方、剂量/规格/单位书写不清、修改未签名等诸多规范性点评问题已不再出现。因此, 目前以药师为主的中药饮片处方点评内容被集中在少数几个关键点。药师处方点评的作用不仅是提出几个关键问题, 而是深入探讨问题产生原因并提出行之有效的解决方法, 将“小题大做”, 方能在处方点评问题上有所突破, 真正弥补临床医师处方的短板, 共同实现处方合理化。本研究从儿科消化系统疾病中药饮片处方入手, 对几个关键问题进行分析, 为下一步制定儿科消化系统疾病中药饮片合理使用及点评标准提供参考。

1 资料和方法

收集首都医科大学附属北京儿童医院 2017 年 6 月

至 2018 年 5 月中医科收治的消化系统疾病患儿的中药饮片处方共 904 张。按不合理处方点评项目表进行点评, 对筛选出的不合理处方进行关键问题提取, 并深入分析关键问题产生原因。

应用 SPSS 20.0 统计学软件, 对观察指标进行描述性统计分析, 所有统计检验均采用双侧检验, 计数资料比较采用频数分布并进行 χ^2 检验、秩和检验 (独立样本 Kruskal-Wallis 检验), 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 设定显著水平为 $P < 0.05$ 。采用 Spearman 法进行相关性分析以及多重线性回归。

2 不合理处方点评项目表拟定

根据《医院处方点评管理规范 (试行)》、《关于从严开展中药饮片处方点评工作的通知》等相关文件^[1-11], 制定中药饮片不合理处方点评项目表, 见表 1。

3 结果与分析

依据中药饮片不合理处方点评项目表, 对 904 张处方进行逐一点评, 不合理处方的问题主要集中在药物剂量不适宜、重复用药/联合用药及单剂超大金额 (贵重药品)。

作者简介: 张艳菊 (1984.02-), 女, 硕士, 副主任药师, 主要从事临床药学工作, E-mail: daisyreyes@sina.com。

通讯作者: 史强 (1977.11-), 男, 大学本科, 副主任药师, 主要从事临床药学工作, E-mail: shaoxia1977@163.com。