

- Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial [J]. *Lancet*, 2002, 359(9317): 1541-1549.
- [17] WONG U, CROSS R K. Primary and secondary nonresponse to infliximab: mechanisms and countermeasures [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2017, 13(10): 1039-1046.
- [18] BRANDSE J F, MOULD D, SMEEKES O, et al. A real-life population pharmacokinetic study reveals factors associated with clearance and immunogenicity of infliximab in inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(4): 650-660.
- [19] COLOMBEL J F, ADEDOKUN O J, GASINK C, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine improves infliximab pharmacokinetic features and efficacy: a post hoc analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(8): 1525-1532.
- [20] KENNEDY N A, HEAP G A, GREEN H D, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(5): 341-353.
- [21] MOGENSEN D V, BRYNSKOV J, AINSWORTH M A, et al. A role for thiopurine metabolites in the synergism between thiopurines and infliximab in inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(3): 298-305.
- [22] OLESEN C M, COSKUN M, PEYRIN-BIROULET L, et al. Mechanisms behind efficacy of tumor necrosis factor inhibitors in inflammatory bowel diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 159: 110-119.
- [23] TIEDE I, FRITZ G, STRAND S, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4⁺ T lymphocytes [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(8): 1133-1145.
- [24] TORUNER M, LOFTUS EV J R, HARMSSEN W S, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(4): 929-936.
- [25] DEEPAK P, SIFUENTES H, SHERID M, et al. T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors: results of the REFURBISH study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(1): 99-105.
- [26] CHEIFETZ A, SMEDLEY M, MARTIN S, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience [J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(6): 1315-1324.
- [27] LICHTENSTEIN L, RON Y, KIVITY S, et al. Infliximab-related infusion reactions: systematic review [J]. *J Crohns Colitis*, 2015, 9(9): 806-815.
- [28] GOLD S L, COHEN-MEKELBURG S, SCHNEIDER Y, et al. Premedication use in preventing acute infliximab infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a single center cohort study [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(10): 1882-1889.
- [29] EL-MATARY W, DYKES D M H, BAUMAN L, et al. Rapid infliximab infusion in children with inflammatory bowel disease: a multicenter North American experience [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(12): 2104-2108.
- [30] VERMEIRE S, NOMAN M, VAN ASSCHE G, et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease [J]. *Gut*, 2007, 56(9): 1226-1231.
- [31] BAERT F, NOMAN M, VERMEIRE S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(7): 601-608.
- (编辑:刘雄志)
- (收稿日期:2021-08-18 修回日期:2021-09-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.05.005

• 论著 •

利福平联合环孢素治疗儿童肾病综合征合并结核感染的药物相互作用

李殊^{1,2}, 张爱国¹, 赵一鸣², 王晓玲² (1. 华北理工大学附属医院, 河北唐山 063000; 2. 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045)

[摘要] 目的: 通过对 3 例肾病综合征(NS)合并结核感染患者联合应用环孢素(CsA)与利福平(RFP)的监护与干预, 探讨临床药师基于血药浓度监测在药学监护和识别药物相互作用中发挥的作用。方法: 临床药师通过血药浓度监测分析与 RFP 联用及停药后的 CsA 血药浓度变化情况, 揭示 RFP 与 CsA 的相互作用及持续时间, 寻找有效治疗方案。结果: CsA 与 RFP 联用后, 采取多种措施, 均未上升到有效血药浓度。停用 RFP 1 周 CsA 血药浓度可上升至有效血药浓度, 且 RFP 的诱导作用仍然存在。RFP 可显著降低 CsA 的血药浓度, 且作用时间持久, 应避免二者联用。结论: 临床药师通过血药浓度监测, 参与优化药物治疗, 成功干预了药物相互作用, 保障了患者的用药安全, 促进临床合理用药。

[关键词] 利福平; 环孢素; 血药浓度监测; 药物相互作用

[中图分类号] R725.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)05-0017-05

作者简介: 李殊(1992.02-), 女, 硕士, 主要从事儿科临床药学工作, E-mail: lishu199202@163.com。

通讯作者: 赵一鸣(1983.11-), 女, 硕士, 主要从事儿科临床药学工作, E-mail: yawenyiming@163.com。

Effect and Intervention of Rifampicin Combined with Cyclosporine A on Nephrotic Syndrome Complicated with Tuberculosis Infection in Children

Li Shu^{1,2}, Zhang Aiguo¹, Zhao Yiming², Wang Xiaoling² (1. North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Hebei Tangshan 063000, China; 2. Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

[Abstract] Objective: To explore the role of blood concentration monitoring by clinical pharmacists in pharmaceutical care and identification of drug interactions through monitoring and intervening cyclosporine A (CsA) and rifampicin (RFP) in 3 patients with nephrotic syndrome (NS) complicated with tuberculosis infection. **Methods:** Blood concentration monitoring was used as a technical support to analyze the changes of CsA plasma concentration after combination with RFP and withdrawal of RFP, revealing the severity and duration of their interactions. Based on this, the pharmacists sought an effective treatment. **Results:** The plasma concentration of CsA didn't rise to the effective concentration by taking multiple measures in combination with RFP. However, it rose to be effective after 7 days' withdrawal of RFP, and the RFP induction still existed. These results indicated that RFP can significantly and persistently reduce the blood concentration of CsA, and the combined therapy should be avoided. **Conclusion:** Through blood drug concentration monitoring, pharmacists have participated in the optimization of drug treatment, successfully intervened the drug interaction, ensured the safety of patients, and promoted the rational drug use in clinic.

[Keywords] rifampicin; cyclosporine A; blood concentration monitoring; drug interaction

环孢素 (cyclosporin A, CsA) 是一种钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNIs), 是临床上常用的免疫抑制剂, 是激素耐药型肾病综合征的首选用药。由于 CsA 的药代动力学个体差异大、治疗窗窄, 故临床应用中需进行血药浓度监测, 调整给药方案使其浓度在有效范围, 以达到最佳疗效和减少不良反应的发生^[1]。临床对于肾病综合征 (nephrotic syndrome, NS) 合并结核感染的患儿常规联用异烟肼 (isoniazid, INH) 和利福平 (rifampicin, RFP) 或单用 INH。CsA 与 RFP 相互作用明确, 目前仅国外报道了 RFP 对移植患者 CsA 血药浓度影响。NS 合并结核感染患者需要两药联合使用时, 如何调整给药方案, 提高 CsA 血药浓度, 国内外均无相关报道。本研究总结 2020 年首都医科大学附属北京儿童医院肾内科联用 CsA 和 RFP 的患儿共 3 例, 药师通过监测 CsA 血药浓度, 对患儿进行监护与干预, 提高了临床疗效, 同时引起医务人员对药物相互作用的重视。

1 病例资料

病例 1, 男, 6 岁 6 个月, 体质量 30 kg, 主因诊断“肾病综合征”1 月余, 返院调整治疗入院。诊断: 肾病综合征 (激素耐药型); 结核感染; 高促甲状腺激素血症。患儿上次入院结核菌素皮肤试验 (tuberculin skin test, TST) 阳性, 入院后给予泼尼松片治疗原发病, 碳酸钙预防骨质疏松, 双嘧达莫片、百令胶囊保肾抗凝, 福辛普利钠片降尿蛋白, 人血白蛋白、呋塞米静脉滴注利尿消肿, 左甲状腺素钠片口服高促甲状腺激素血症, INH 联合 RFP 抗结核治疗。入院第 3 天, 体质量 28 kg, 复查 24 h 尿蛋白定量 3 263 mg, 泼尼松减量, 同时联合 CsA (50 mL : 5 g, 0.7 mL, q12h) 口服治疗原发病, 口服五酯胶囊 (1 粒, qd)。入院第 6 天, 停双嘧达莫, CsA 血药浓度为 12.7 $\mu\text{g/L}$, 将五酯胶囊调整为“1 粒, tid”以提高 CsA 血药浓度。入院第 10 天, 行超声引导下经皮肾脏穿刺活检, 术前术后予止血、补液, 过程顺利, 泼尼松按计划减量。入

院第 17 天, 体质量 27.5 kg, CsA 血药浓度 30.8 $\mu\text{g/L}$, 调整 CsA 为“0.8 mL, q12h”。入院第 19 天, 患儿尿蛋白转阴。入院第 24 天, CsA 血药浓度 46.9 $\mu\text{g/L}$ (偏低), 微量尿蛋白。请呼吸科和药学部会诊, 停用 RFP、五酯胶囊。入院第 28 天, 体质量 27 kg, 复查 CsA 血药浓度 80.2 $\mu\text{g/L}$, 将 CsA 减量为“0.7 mL, q12h”。入院第 31 天, 复查 CsA 血药浓度 124.3 $\mu\text{g/L}$, 将 CsA 减量为“0.6 mL, q12h”。入院第 33 天, 复查 CsA 血药浓度 120 $\mu\text{g/L}$, 将 CsA 减量为“0.5 mL, q12h”, 病情平稳, 准予出院。患儿 1 CsA 给药剂量与血药浓度变化趋势见图 1。

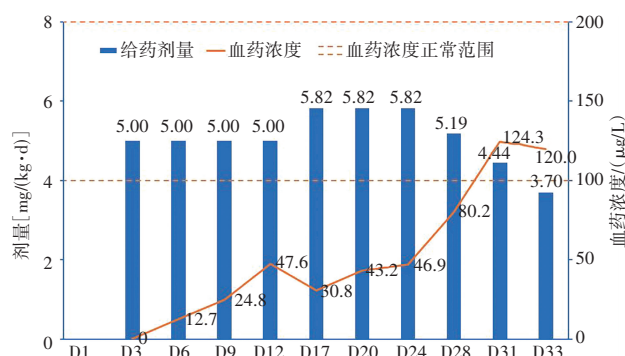


图 1 患儿 1 在院期间 CsA 给药剂量与血药浓度变化趋势

病例 2, 女, 1 岁 9 个月, 体质量 11.7 kg, 以“发现双眼睑及双下肢浮肿 20 d”入院。诊断: 肾病综合征; 结核感染; 甲状腺功能减退症。入院后予双嘧达莫口服保肾抗凝, 人血白蛋白、呋塞米静脉滴注利尿消肿。入院第 2 天, 门诊 72 h TST 结果 2.0 cm×1.5 cm, T-spot 阴性, 肺 CT 未见间质病变, 否认结核接触史, 呼吸科会诊诊断结核感染, 予 INH 联合 RFP 抗结核治疗。入院第 3 天, 患儿 NS 诊断明确, 予甲泼尼龙琥珀酸钠静脉滴注治疗原发病, 碳酸钙口服预防骨质疏松。入院第 9 天, 根据复查甲功五项异常, 甲状腺超声异常, 内分泌科会诊诊断甲状腺功能减退症, 予左甲状腺素钠片口服。入院第 21 天, 血生化提示白蛋白 15 g/L, 尿蛋白++++。入院第

27 天,血生化提示白蛋白 14.4 g/L,尿蛋白++++,患儿仍水肿明显,病情无好转。入院第 28 天,加用 CsA“0.25 mL,q12h”口服。入院第 32 天,查 CsA 血药浓度 45.7 $\mu\text{g/L}$,将 CsA 用量调整至“0.3 mL,q12h”。入院第 37 天,查 CsA 血药浓度 31.2 $\mu\text{g/L}$,患儿加用足量激素近 5 周,按计划减量。入院第 39 天,患儿持续 CsA 浓度偏低,病情好转不明显,加用五酯胶囊“1/2 粒,bid”口服。入院第 42 天,复查 CsA 血药浓度 45.2 $\mu\text{g/L}$ (偏低),CsA 加量至“0.35 mL,q12h”。入院第 45 天,CsA 血药浓度 25.9 $\mu\text{g/L}$,五酯胶囊加量至“1 粒,bid”。入院第 49 天,患儿 NS 治疗效果欠佳,复查 CsA 血药浓度 35.6 $\mu\text{g/L}$,考虑 RFP 可能会降低 CsA 血药浓度。请呼吸科和药学部会诊,考虑 RFP 已用 1 月余,可停用,继续应用 INH 抗结核,故停用 RFP、五酯胶囊,醋酸泼尼松按计划减量。入院第 52 天,复查 CsA 血药浓度 61.5 $\mu\text{g/L}$ 。入院第 57 天,患儿复查尿蛋白及尿蛋白/尿肌酐较前好转,血白蛋白较前上升,复查 CsA 血药浓度 147.2 $\mu\text{g/L}$,达到有效血药浓度,病情平稳,准予出院。患儿 2 CsA 给药剂量与血药浓度变化趋势见图 2。

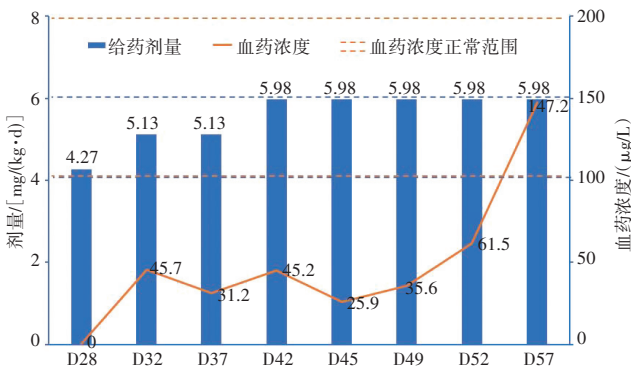


图 2 患儿 2 在院期间 CsA 给药剂量与血药浓度变化趋势

病例 3,男,7 岁 5 个月 12 d,体质量 32 kg,以“确诊肾病综合征 5 年余,浮肿 2 月余”入院。诊断:难治性肾病综合征;肾功能不全;结核感染;甲状腺功能减退症。入院后完善相关检查,予泼尼松口服治疗原发病,碳酸钙补钙。入院第 2 天,予双嘧达莫口服保肾抗凝,RFP、INH 口服抗结核,人血白蛋白静脉滴注消肿利尿,左甲状腺素钠片口服对症治疗。入院第 5 天,予 CsA“0.5 mL,q12h”口服治疗原发病。入院第 8 天,CsA 26.8 $\mu\text{g/L}$ 。入院第 14 天,尿蛋白++++,24 h 尿蛋白定量 2 202 mg,无明显好转。入院第 18 天,复查血生化提示白蛋白 8.5 g/L,浮肿明显,结合呼吸科及药学部会诊意见,因 RFP 可能影响 CsA 血药浓度,故停用 RFP,改予吡嗪酰胺口服抗结核治疗。入院第 19 d,患儿出院,后期随访患儿病情好转。

2 讨论

2.1 CsA 与 RFP 联合使用的案例报道

CsA 主要经肝脏 CYP450 酶代谢,是 CYP3A4/CYP3A5 酶和 P-糖蛋白的底物,因此可受到 CYP3A4/CYP3A5 酶

和 P-糖蛋白诱导剂和抑制剂的影响^[2],可与多种需经肝脏代谢的药物、食物发生相互作用,从而导致血药浓度升高或下降,药效增强或减弱。近年来已被报道的相关药物和食物包括 RFP、苯妥英钠、苯巴比妥、三唑类抗真菌药物、地尔硫卓和西柚汁等^[3]。

RFP 是抗结核治疗的一线用药,为 CYP450 酶和 P-糖蛋白的强诱导剂,对 CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4、CYP3A5 等多种同工酶均存在诱导作用,对 CYP3A4 和 P-糖蛋白发挥协同诱导作用,促进药物在肠道代谢,降低底物的吸收^[4]。而 CsA 是 CYP3A4/CYP3A5 酶和 P-糖蛋白的底物,二者联用会使 CsA 血药浓度无法达到有效治疗浓度。通过检索文献,总结已有 RFP 与 CsA 相互作用个案报道 9 例,发现 RFP 与 CsA 合用后,CsA 血药浓度均受到抑制,不能达到有效血药浓度,大多需停药后血药浓度才能恢复至有效浓度范围,且 RFP 对 CsA 影响的持续时间个体差异大,见表 1。

表 1 RFP 与 CsA 相互作用的文献总结

患者编号	作者及发表年份	性别	年龄	联用时 间/d	停用浓度 达标时间/d	停用后 RFP 持 续诱导时间/d
1	Valk-Swinkels C G 等 ^[5] ,2013	男	53 岁	5	10	>25
2	Valk-Swinkels C G 等 ^[5] ,2013	男	16 月	5	10	>15
3	Valk-Swinkels C G 等 ^[5] ,2013	男	2 岁	3	7	>12
4	Zelunka E J ^[6] ,2002	女	10 岁	5	9	>14
5	Wandel C 等 ^[7] ,1995		47 岁	3		
6	Cassidy M J 等 ^[8] ,1985	男	57 岁	8	7	>11
7	Offermann G 等 ^[9] ,1985	女	33 岁	16	3	>19
8	Howard P 等 ^[10] ,1985	男	43 岁	12	6	
9	Langhoff E 等 ^[11] ,1983	男	25 岁	18	7	>14

2.2 提高 CsA 血药浓度方案

根据《激素耐药型肾病综合征诊治循证指南(2016)》,CsA 在 NS 诱导缓解阶段:初始剂量 4~6 mg/(kg·d),每 12 h 一次,维持谷浓度 100~200 $\mu\text{g/L}$ ^[12]。体外研究发现 CsA 在血液里约 60%与红细胞结合,10%与白细胞结合,其余主要与血浆蛋白(主要是脂蛋白)结合。CsA 口服后达峰时间约为 2.5 h,全血浓度为血浆浓度的 2~9 倍。有研究发现血浆与红细胞间的浓度平衡取决于时间和温度,故通常认为测定全血药物浓度更为可靠。本研究中 3 例患儿均进行 CsA 全血谷浓度测定。3 例患儿均服用 RFP 后,加用 CsA 进行免疫抑制治疗,3 例患儿的 CsA 用量均为真实体质量用量。CsA 为脂溶性药物,且血药浓度个体差异大,若单纯的按标准体质量计算可能会导致 CsA 剂量不足或过高。目前仅有部分抗菌药物对超体质量患者用药有标准换算公式,未查阅到关于超体质量患者 CsA 如何进行剂量调整的文献,故目前临床上均按患儿真实体质量进行用药剂量计算。给药后监测 CsA 血药浓度远低于有效血药浓度,为使 CsA 达到有效血药浓度(100~200 $\mu\text{g/L}$),进行以下药物治疗方案调整。

2.2.1 加用肝药酶抑制剂 INH 是 CYP450 酶的抑制剂,CsA 经 CYP450 酶中的 CYP3A4/CYP3A5 酶系统代

谢,INH 可能增加 CsA 的血药浓度。而研究^[13]表明,INH 与 RFP 联用后仍呈诱导作用,故仅靠 INH 无法使 CsA 达到有效血药浓度。

五酯胶囊为五味子的乙醇提取物^[14],具有保护肝细胞作用,国内作为一种治疗病毒性和药物性肝炎的保肝药物^[15-16]。临床上,五酯胶囊与钙调神经磷酸酶抑制剂(CNIs)合用于治疗肝损伤和减少肝毒性^[14-15]。研究表明五酯胶囊能明显提高肾移植受者 CsA 的全血浓度,减小 CsA 服用剂量^[17]。同时有报道五酯片作为肾移植术后抗结核治疗的辅助用药,既能保证含 RFP 的标准治疗方案的疗效,又能维持他克莫司的血药浓度稳定,降低急性排斥反应发生风险,并大幅减少他克莫司用量^[18]。案例 1 服用 RFP 1 个月后,于入院第 3 天同时开始 CsA 免疫抑制治疗,考虑 RFP 可能会抑制 CsA 血药浓度,故同时加用五酯胶囊,入院第 6 天监测 CsA 血药浓度远低于有效血药浓度,将五酯胶囊加量,入院第 9、12 天血药浓度虽较前有所提升,但仍未达到有效血药浓度。病例 2 患儿加用五酯胶囊后同样未能使 CsA 达到有效血药浓度。考虑五酯胶囊为中效肝药酶抑制剂,不能抵消 RFP 的强肝药酶诱导作用。

2.2.2 提高 CsA 给药剂量 病例 1 患儿住院第 17 天 CsA 的给药剂量从“0.7 mL,q12h”[5 mg/(kg·d)]增加至“0.8 mL,q12h”[5.82 mg/(kg·d)],但于第 20、24 天复测血药浓度均未能达到有效血药浓度,且上升幅度极低。病例 2 增加 CsA 剂量后同样不能使 CsA 达到有效血药浓度。文献^[11]报道 1 例肾移植男性患者服用 CsA 维持治疗,术后用 RFP 和 INH 预防结核。术后第 2 周,出现移植排斥的征象,将 CsA 剂量增至最大剂量,血中 CsA 仍无法检出。多例个案报道^[5-11]均表明联合 RFP 时提高 CsA 剂量不能使其达到有效血药浓度,因此推测持续提高 CsA 给药剂量并不能有效抵消 RFP 的肝药酶诱导作用,且有可能增加 CsA 的毒副作用,故应考虑其他治疗方案。

2.2.3 停用肝药酶诱导剂 RFP 目前,全球约 1/3 的人口感染了结核分枝杆菌,但处于发展为活动性结核病和开始具有传染性的风险中,为潜伏结核感染(latent tuberculosis infection,LTBI),5%~10%的感染者可发展为活动性结核病。自身免疫性疾病等特殊患儿,因接受糖皮质激素或免疫抑制剂治疗导致免疫功能缺陷,增加了 LTBI 发展为活动性结核病的风险^[19]。《儿童结核分枝杆菌潜伏感染筛查和预防性治疗专家共识》推荐对于长期使用糖皮质激素及生物制剂等患儿如明确为 LTBI 者,均应给予预防性治疗。对于卡介苗(BCG)接种成功,接受免疫抑制剂治疗>1 个月的儿童,硬结平均直径≥5 mm 可判断为 LTBI。我国相关指南、共识及世界卫生组织推荐并使用以 INH 单用 6 个月或 9 个月、INH 和 RFP 联合使用 3~4 个月为儿童 LTBI 预防性治疗常用方案^[20]。

根据病例 1 及病例 2 TST 阳性,加上二者均接受糖皮质激素及免疫抑制剂治疗,为 LTBI 高风险人群,应给

予预防性抗结核治疗;病例 3 既往 TST 及 T-spot 均阳性,且有泌尿系结核及肺部陈旧性结核病史,胸部 CT 左肺舌叶及两肺下叶肺野内可见少量小条絮状高密度病灶,故 3 例患儿均予抗结核(INH+RFP)治疗。病例 1 和病例 2 停用 RFP,改为 INH 单药抗结核治疗,两例患儿分别于停药后第 4 天和第 3 天复测 CsA 血药浓度明显升高,分别于停药第 7 天和第 8 天均达到有效血药浓度,故停用 RFP 方案合理有效。病例 3 病情较重,将 RFP+INH 更换为吡嗪酰胺+INH 抗结核治疗。患儿出院未能进行血药浓度监测,但后期随访患儿病情较前好转。

3 例患儿的 RFP 使用剂量均为 15 mg/(kg·d),为药品说明书及专家共识推荐预防用量,RFP 对 CsA 血药浓度有影响,未进行 RFP 减量方案,是由于考虑 RFP 减量会导致抗结核治疗失败或疗效欠佳,且查阅 RFP 与其他药物相互作用案例报道均未进行 RFP 减量。病例 1 和病例 2 患儿最终方案调整为单用 INH,病例 3 患儿考虑风险较高,故方案调整为 INH+吡嗪酰胺。

糖皮质激素可升高 CsA 血药浓度;异烟肼是 CYP450 酶抑制剂,CsA 经 CYP450 酶中的 CYP3A4/CYP3A5 酶系统代谢,INH 是会增加 CsA 的血药浓度,而非降低。糖皮质激素和 INH 均是使 CsA 血药浓度升高的药物,但目前 3 例患儿存在的主要问题是 CsA 不能达到有效血药浓度,说明二者对 CsA 促进作用不足以抵抗 RFP 对 CsA 血药浓度的抑制作用。3 例患者中,有 2 例有甲状腺功能减低,1 例有高促甲状腺激素血症,通过查阅文献发现 NS 患者合并甲状腺功能减低约有 35.3%,NS 的发病可能会影响甲状腺功能,同时甲状腺功能异常也可能导致 NS 或影响 NS 预后。查阅文献未发现左甲状腺素钠片对 CsA 血药浓度影响的报道。

病例 1、病例 2 患儿停用 RFP 后对 CsA 血药浓度影响持续时间≥7 d,因此停用 RFP 后应注意根据 CsA 血药浓度调整 CsA 给药剂量。结合个案报道^[5-11],表明 RFP 对 CsA 影响的持续时间个体差异大,停药后酶诱导作用持续时间 11~25 d 不等,延长了住院时间,增加医疗费用。停药后有患者血药浓度甚至会远高于有效血药浓度上限,需不断调整 CsA 剂量。

本研究通过了 3 个病例发现 RFP 对患者 CsA 血药浓度抑制作用通过加用肝药酶抑制剂及提高 CsA 给药剂量均不能有效缓解,停用 RFP 为最佳调整方案,这提示我们面对 NS 合并结核感染患儿,尽量选择无 RFP 抗结核方案。

综上所述,RFP 可显著降低 CsA 的血药浓度,应避免联合使用,若临床应用 CsA 需同时进行结核治疗,应尽量选取无 RFP 的抗结核方案;RFP 对肝药酶的诱导作用在停药后仍可持续 1 周,甚至更长,若存在 CsA 与 RFP 合用或序贯治疗,应加强 CsA 血药浓度监测,直至 RFP 对肝药酶的诱导作用完全消退,CsA 血药浓度达到稳态。总之,应重视联合使用 RFP 的 NS 患儿,虽不多见,但联用 RFP 可能影响药物疗效,延长患儿住院时间。

参考文献:

- [1] 刘瑶, 景霞, 孙芳等. 难治性肾病综合征患儿环孢素 A 血药浓度监测回顾性分析[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(9): 1093-1096.
- [2] GONZALEZ F, VALJALO R. Combining cytochrome P450 3A4 modulators and cyclosporine or everolimus in transplantation is successful [J]. World J Transplant, 2015, 5(4): 338-347.
- [3] 高洁, 崔桅, 孟庆杰, 等. 环孢素与其他药物相互作用的研究进展[J]. 中国药业, 2008, 17(8): 60-61.
- [4] ANNE M B, CARY R C, CHRISTOPHER K F, et al. Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions [J]. Current medical research & opinion, 2013, 29(1): 1-12.
- [5] VALK-SWINKELS C G, ALIDJAN F, ROMMERS M K, et al. Low cyclosporin levels induced by the brief use of rifampicin; immunosuppression may fail for several weeks [J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2013, 157 (28): A5667.
- [6] ZELUNKA E J. Intravenous cyclosporine-rifampin interaction in a pediatric bone marrow transplant recipient [J]. Pharmacotherapy, 2002, 22(3): 387-390.
- [7] WANDEL C, BOHRER H, BOCKER R. Rifampicin and cyclosporine dosing in heart-transplant recipients [J]. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia, 1995, 9(5): 621-622.
- [8] CASSIDY M J, VAN Z R, PASCOE M D, et al. Effect of rifampicin on cyclosporin A blood levels in a renal transplant recipient [J]. Nephron, 1985, 41(2): 207-208.
- [9] OFFERMANN G, KELLER F, MOLZAHN M. Low cyclosporin A blood levels and acute graft rejection in a renal transplant recipient during rifampin treatment [J]. Am J Nephrol, 1985, 5(5): 385-387.
- [10] HOWARD P, BIXLER T J, GILL B. Cyclosporine-rifampin drug interaction [J]. Drug Intell Clin Pharm, 1985, 19(10): 763-764.
- [11] LANGHOFF E, MADSEN S. Rapid metabolism of cyclosporin and prednisone in kidney transplant patient receiving tuberculostatic treatment [J]. Lancet, 1983, 2(8357): 1031.
- [12] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 激素耐药型肾病综合征诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(11): 805-809.
- [13] 刘振威, 胡卓汉, 蔡映云. 异烟肼和利福平联合用药对健康成人原代肝细胞 CYP450 同工酶 1A2 和 3A4 活性的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28(11): 785-788.
- [14] WANG X Q, WANG L, TU Y C, et al. Traditional Chinese medicine for refractory nephrotic syndrome: strategies and promising treatments [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018; 8746349. doi: 10.1155/2018/8746349.
- [15] QIN X L, YU T, LI L J, et al. Effect of long-term co-administration of Wuzhi tablet (Schisandra sphenanthera extract) and prednisone on the pharmacokinetics of tacrolimus [J]. Phytomedicine, 2013, 20(3-4): 375-379.
- [16] WEI H, MIAO H, YUN Y, et al. Validation of an LC-MS/MS method for quantitative analysis of the 5 bioactive components of Wuzhi capsule in human plasma samples [J]. Ther Drug Monit, 2014, 36(6): 781-788.
- [17] 刘永光, 郭颖, 李留洋, 等. 五酯胶囊对肾移植受者环孢素全血浓度的影响[J]. 广东医学, 2010, 31(5): 641-642.
- [18] 张玲, 邓荣海, 刘龙山, 等. 五酯片在肾移植术后含利福平抗结核治疗中的应用 22 例[J]. 中华器官移植杂志, 2016, 37(1): 29-33.
- [19] 祁雪, 田建岭, 孙琳, 等. 儿童结核分枝杆菌潜伏感染的筛查和预防性治疗[J]. 中国防痨杂志, 2018, 40(5): 447-454.
- [20] GETAHUN H, MATTEELLI A, ABUBAKAR I, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries [J]. Eur Respir J, 2015, 46(6): 1563-1576.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2021-07-21 修回日期:2021-11-08)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.05.006

• 论著 •

104 例新生儿地高辛的应用与治疗药物监测

刘漫漫, 张顺国 (上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心, 上海 200127)

[摘要]目的:分析我院新生儿地高辛的使用与治疗药物监测(TDM)情况,为临床合理用药提供参考。方法:收集我院 2016-2020 年应用地高辛的新生儿病例,对患儿一般资料、地高辛用药剂量、给药频率、给药途径、治疗药物监测情况及临床结局进行回顾性分析。结果:共纳入 104 例应用地高辛的住院新生儿,其中早产儿 43 例,足月儿 61 例,维持剂量分别为(7.0±2.4)、(8.2±1.5)μg/(kg·d)。约 96.2%的患儿采用 q12h 给药,93.3%患儿口服给药。78 例(75.0%)患儿开展了 TDM,以 0.5~2.0 ng/mL 为谷浓度参考范围,有 25 例(24.0%)患儿血浆药物浓度超出参考范围上限,无低于参考范围下限的病例。早产儿与足月儿按推荐剂量给药时血药浓度均为(1.7±0.7)ng/mL,临床治愈率分别为 50.0%和 61.8%。结论:新生儿尤其早产儿对地高辛较为敏感,建议密切监测药物浓度与不良反应,临床药师可提供新生儿地高辛个体化药学服务,促进临床合理用药。

[关键词]地高辛;新生儿;治疗药物监测;回顾性研究

[中图分类号]R725.4

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)05-0021-04

作者简介:刘漫漫(1994.04-),女,硕士,药师,主要从事临床药学工作,E-mail:cpu_lmm0406@163.com。

通讯作者:张顺国(1968.07-),男,大学本科,副主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail:zsguocn@sina.cn。