

一例伏立康唑导致他克莫司血药浓度升高的病例分析

案例特点：

1. 患者，女性，52岁，肾移植术后10个月。
2. 长期服用他克莫司、吗替麦考酚酯胶囊、甲泼尼龙片等药物抗排斥治疗。
3. 因“肺部感染”使用伏立康唑200mg q12h治疗后出现肾功能下降。

一、案例介绍

主诉：肾移植术后10个月，咳嗽、咳痰、胸闷7天，发热1天。

现病史：患者自诉2018年6月26日因“慢性肾功能不全尿毒症”行DBD供肾同种异体移植术，术后恢复顺利，移植肾功能正常后出院。出院后长期服用他克莫司、吗替麦考酚酯胶囊、甲泼尼龙片等药物抗排斥治疗，期间移植肾功能稳定。2019年4月16日，患者“受凉”后出现咳嗽、胸闷，乏力，无发热，无咳痰、咯血，无恶心、呕吐、无尿量减少、无肉眼血尿。门诊予以“头孢呋辛酯0.25g bid”治疗6天，效果不佳。4月22日患者自觉症状加重，伴发热，最高温度38.8℃，到当地医院检查CT提示“肺部感染”。2019年4月23日以“肺部感染”收入住院。入院以来，患者精神可，睡眠饮食可，大便正常，小便正常，尿量约1600ml/24h。自上次出院以来体重无明显变化。

既往史：否认肝炎、结核、疟疾病史，否认高血压、心脏病史，否认糖尿病、脑血管疾病、精神疾病史，否认手术、外伤、输血史，否认食物、药物过敏史，预防接种史不详。

个人及家族史：无特殊。

体格检查：体温36.5℃，脉搏110次/分，呼吸20次/分，血压103/65mmHg。贫血面容，胸廓无畸形，双侧呼吸动度对称，语颤无增强，双肺叩诊清音，左下肺呼吸音低，闻及少许湿罗音。

实验室检查：白细胞计数 $10.31 \times 10^9/L$ ，血小板计数 $74 \times 10^9/L \downarrow$ ，淋巴细胞计数 $0.38 \times 10^9/L \downarrow$ ，急诊白蛋白31.7g/l \downarrow ，急诊总胆红素21.5 $\mu\text{mol/l} \uparrow$ ，急诊直接胆红素6.3 $\mu\text{mol/l} \uparrow$ ，急诊肌酐51.5 $\mu\text{mol/L}$ ，急诊钾3.7mmol/L，降钙素原0.049mg/mL，乙肝表面抗体定量阳性(75.5467 mU/mL)，乙肝核心体阳性。

影像学检查: 2014年4月14日肺部CT提示双下肺渗出样改变,磨玻璃影及左上肺空洞。

入院诊断: 1 肺部感染, 2 异体移植状态, 3 动静脉内瘘术后

诊疗经过: 患者社区发病,有咳嗽、咳痰和发热,最高体温38.8℃,伴胸闷。双肺叩诊清音,左下肺呼吸音低,闻及少许湿罗音。肺部CT提示双下肺渗出样改变,磨玻璃影及左上肺空洞。考虑患者社区获得性肺炎可能性大,常见病原体包括肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、需氧革兰阴性杆菌、金葡菌、支原体、衣原体等,且肾移植术后6个月~12月真菌性肺炎较多见。因此,该患者社区获得性肺炎诊断明确,结合患者肾移植术后,长期服用免疫抑制剂,免疫低下,有感染耐药菌风险,结合影像表现,不能排除真菌感染可能。患者入院后予以头孢哌酮舒巴坦2.0g Q8h 静滴抗细菌,伏立康唑200mg Q12h 口服抗真菌治疗。继续服用他克莫司0.5mg bid、吗替麦考酚酯胶囊早1.0g,晚0.5g 抗排斥治疗。

患者入院第3天体温正常,咳嗽减轻,血象降低。半乳甘露聚糖试验(GM试验)0.21,1-3-β-葡聚糖(G试验)2053.8↑,新型隐球菌荚膜抗原阴性,巨细胞病毒A 500 copies/mL,考虑为肺部真菌感染可能性大。继续给予伏立康唑抗真菌治疗。第三天,肌酐上升至103.5 umol/L,他克莫司(TAC)血药浓度为12.4 ng/mL。根据患者移植术后时间及自身情况,该患者体内TAC的目标谷浓度范围应该控制在5-8 ng/ml。未使用伏立康唑之前患者TAC(1.5 mg, bid)谷浓度为6.2 ng/ml,基本达标,使用伏立康唑三天之后TAC血药浓度升高。临床药师认为患者肌酐升高与TAC血药浓度升高所致的药物不良反应相关。由于伏立康唑与他克莫司存在药物相互作用,建议将他克莫司胶囊给药剂量减至0.25 mg bid。

入院第7天检测TAC血药浓度回报5.2 ng/mL,肌酐79.5 umol/L。患者诉呕吐,胃肠不适,予以泮托拉唑40mg qd 静滴抑酸护胃等对症治疗后。患者一般情况较前明显好转后顺利出院。

临床药师建议患者出院后一周复查TAC血药浓度,若浓度在5-8 ng/ml范围之内可继续按原剂量服用。2周后复查胸部CT,若病灶完全吸收,可以停用伏立康唑,停药后注意监测TAC血药浓度,若低于5 ng/ml,需结合血药浓度调整他克莫司剂量,并定期复查肾功能。

最终诊断：1 肺部感染，2 异体移植状态，3 动静脉内瘘术后

二、讨论

(1) 伏立康唑导致他克莫司血药浓度升高的原因分析

TAC 由肝脏代谢清除，口服或静脉给药后仅低于 1%的 TAC 出现在尿中，表明其在体内被清除之前几乎完全代谢。TAC 主要通过肝脏细胞色素 P450 酶系（CYP）中的 CYP3A4/5 酶代谢。理论上，经该酶代谢的药物都会影响 TAC 的代谢，从而引起其血药浓度的波动。该患者同时使用的药物中，伏立康唑通过 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4 代谢，是肝药酶的强抑制剂。伏立康唑抑制肝药酶的活性致 TAC 的代谢减慢，导致 TAC 的血药浓度升高。

(2) 他克莫司与伏立康唑联用时剂量调整方案

肾移植术后患者应定期监测免疫抑制剂的血药浓度，尽量使其控制在合适的治疗范围。免疫抑制剂血药浓度偏低，会造成宿主对移植物的排异反应增加，降低移植肾的存活时间；免疫抑制剂的浓度偏高，不仅增加了免疫抑制剂的不良反应，还会导致过度抑制免疫，继发其他感染。他克莫司理想治疗窗浓度范围应为：术后第 1 个月内为 11 -15 ug/L，第 2- 3 个月为 8-11 ug/L，第 3 个月以后为 5-8ug/L。此浓度既能达到满意的免疫抑制效果，又能减少 TAC 的毒副作用。该患者在同时应用他克莫司和伏立康唑第 3 天，血药浓度升高近 2 倍，并且血肌酐也有上升趋势。当伏立康唑和 TAC 同时给药时，TAC 的剂量可经验性调整为原来的 1/3，即可维持肾移植患者正常的 TAC 血药浓度。该患者在初始时将 TAC 剂量减至 1/3 后，血药浓度仍不达标，肌酐呈上升趋势，提示个体差异所致的浓度差异。因此需要在说明书减量的方案基础上，严密监测血药浓度以及时调整 TAC 的剂量。

3.本案例启示

他克莫司和环孢素是广泛用于器官移植领域和自身免疫系统疾病治疗的钙调磷酸酶抑制剂，主要经细胞色素 P450(CYP450)代谢，其中 CYP3A5 基因多态性对他克莫司代谢有显著影响。免疫抑制剂的使用是真菌感染的危险因素，目前三唑类抗真菌药作为广谱抗真菌药在临床上使用广泛。各个三唑类抗真菌药的代谢途径有所差异，其中伏立康唑的代谢受 CYP2C19 基因多态性影响大。他克莫司、环孢素与三唑类抗真菌药联用时可能发生药物相互作用。可见，伏立康唑与 1/3 剂量他克莫司的联合应用并不是所有患者的最佳给药方案，需要密切监测患

者的血药浓度，及时对治疗方案作出调整，并防止排异反应和毒性反应的发生。总结而言，临床药师在参与移植患者的药学监护过程中应辅助医生制定精准的抗感染方案。

参考文献

- [1] 刘志艳, 陈慧, 刘园园. 伏立康唑对免疫抑制剂药代动力学影响的系统评价. 临床药物治疗杂志, 2016年11月第14卷第6期.
- [2] Vanhove T, Bouwsma H, Hilbrands L et al. Determinants of the Magnitude of Interaction Between Tacrolimus and Voriconazole/Posaconazole in Solid Organ Recipients. *Am J Transplant*. 2017 Sep;17(9):2372-2380.
- [3] Ota R, Hirata A, Noto K et al. Relationship between the blood concentrations of tacrolimus and voriconazole in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2019 Nov;57(11):561-566.
- [4] Zhong J, Peng L, Wang B et al. Tacrolimus interacts with voriconazole to reduce the severity of fungal keratitis by suppressing IFN-related inflammatory responses and concomitant FK506 and voriconazole treatment suppresses fungal keratitis. *Mol Vis*. 2018 Mar 4;24:187-200.
- [5] Imamura CK, Furihata K, Okamoto S et al. Impact of cytochrome P450 2C19 polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus when coadministered with voriconazole. *J Clin Pharmacol*. 2016 Apr;56(4):408-413.
- [6] 张燕青, 李小玲, 林雪玉. 肾移植患者伏立康唑与他克莫司药物相互作用的病例分析. 海峡药学 2018 第 30 卷第 4 期 P122-124 1006-3765.
- [7] 姜顺军, 肖翔林, 喻鹏久. 联用抗真菌药对肺移植受者他克莫司血药浓度的影响研究. 中国药房 2014 第 25 卷第 30 期 P2821-2823 1001-0408.



杜洁

中南大学湘雅医院药学部
邮箱: xiangyadujie@163.com

药师视角

此病例给我们有意义的提示：（1）伏立康唑与 1/3 剂量他克莫司的联合应用并不是所有患者的最佳给药方案，需要密切监测患者的血药浓度，及时对治疗方案作出调整，并防止排斥反应和毒性反应的发生。（2）临床药师在参与移植患者的药学监护过程中应结合 TDM 技术，辅助医生制定精准的抗感染方案。