

· 病例报道 · 病案分析 ·

环孢素联合伏立康唑致儿童
高血压及神经系统毒性 1 例

仓怀芹 初向华 董加花 梁瑜 张晓宇
(青岛大学附属医院药学部 山东青岛 266000)

关键词 环孢素;伏立康唑;儿童;高血压;神经系统毒性;药物相互作用;药品不良反应

中图分类号:R969.2 **文献标识码**:B

文章编号:1005-0698(2020)03-0212-03

1 病例资料

患儿,女,9岁,诊断为急性粒细胞性白血病。2019年2月22日为行自体造血干细胞移植术入住血液内科。既往有多次输血史;否认癫痫病史。3月8日患者开始接受移植前预处理,给予注射用阿糖胞苷2.0 g q12h(用药2 d),白消安注射液21.6 mg q6h(用药3 d),司莫司汀胶囊250 mg(用药1 d),注射用环磷酰胺1.8 g qd(持续用药2 d),兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白2.5 mg·kg⁻¹(持续用药4 d);以及环孢素注射液、甲氨喋呤片、吗替麦考酚酯片抑制免疫系统功能。3月18日进行异基因造血干细胞移植术。4月1日患儿出现血尿,考虑出血性膀胱炎,给予水化碱化利尿及更昔洛韦、膦甲酸钠氯化钠注射液抗病毒治疗。4月5日患者出现全身皮疹,发热,水肿,考虑植入综合征/急性移植物宿主病(graft-versus-host disease, GVHD),给予甲泼尼龙治疗。5月5日由血液内科转入儿科重症医学科。

5月5日体检:体重30 kg, T 36.5℃, P 70次/min, R 18次/min, BP 114/54 mmHg;神志清,精神差;口唇苍白,巩膜黄染,腹壁水肿,腹胀,移动性浊音阴性,右侧腹轻度压痛,无反跳痛,肠鸣音存在;会阴水肿;四肢温暖。血常规:WBC 2.71×10⁹·L⁻¹, N 1.41×10⁹·L⁻¹(52.1%), Plt 10×10⁹·L⁻¹。肝功能:AST 80.90 U·L⁻¹, ALT 166.46 U·L⁻¹, 白蛋白27.15 g·L⁻¹, 总胆红素44.55 μmol·L⁻¹。腹部超声提示:胆囊壁增厚,可能为低蛋白血症所致双肾窦轻度分离,膀胱充盈欠佳,黏膜毛糙增厚,腹水。临床诊断:①急性粒细胞性白血病;②异基因造血干细胞移植状态;③出血性膀胱炎;④急性GVHD。继续给予环孢素注射液(Novartis Pharma Schweiz AG, Switzerland, 批号: SJL14)抑制排异反应,给予头

孢曲松、氟康唑、注射用伏立康唑(Pharmacia & Upjohn Company, 批号: Z562901)抗感染治疗以及其他对症治疗,药物具体应用情况见表1。

表1 患儿转入重症医学科后至不良反应发生期间的药物治疗情况

药品名称	用法用量	用药时间
环孢素注射液	60 mg bid	5月5~16日
	50 mg bid	5月17~19日
重组人粒细胞集落刺激因子	100 μg qd	5月5~19日
葡萄糖酸钙注射液	1 g qd	5月5~19日
注射用还原型谷胱甘肽	0.9 g qd	5月5~19日
注射用头孢曲松	2 g qd	5月5~11日
氟康唑胶囊	150 mg qd	5月5~12日
注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	55 mg q8h	5月11~16日
注射用美罗培南	0.5 g q8h	5月13~18日
注射用伏立康唑	170 mg bid	5月13~18日
氯化钾缓释片	500 mg tid	5月5~19日

5月13日监测环孢素血药浓度为204.4 ng·ml⁻¹。5月17日患儿出现明显双手颤抖, BP 105/62 mmHg, 考虑为环孢素所致不良反应。患者同时应用伏立康唑, 有可能导致环孢素血药浓度升高, 监测环孢素血药浓度为449 ng·ml⁻¹, 立即将环孢素剂量调整为50 mg bid。5月18日患者出现抽搐3次, 表现为意识丧失、双眼上翻、口吐白沫、牙关紧闭、口周发青、四肢抖动、双手握拳, 立即给予咪达唑仑3 mg iv, 5min后患儿抽搐缓解。持续心电监测: P 110~120次/min, R 35~45次/min, BP 140/110 mmHg, 氧饱和度85%。体检: 神志不清, 精神不振, 呼吸急促。电解质: 钾4.38 mmol·L⁻¹, 钠141.1 mmol·L⁻¹, 氯102.8 mmol·L⁻¹, 钙1.31 mmol·L⁻¹, 镁0.79 mmol·L⁻¹; 肝功能: ALT 91.6 U·L⁻¹, AST 85.9 U·L⁻¹, 胆红素114.2 μmol·L⁻¹。环孢素血药浓度为460 ng·ml⁻¹。患儿仍处于意识模糊状态。立即停用伏立康唑, 给予咪达唑仑30 mg, 静脉泵入(2 ml·h⁻¹), tid, 苯巴比妥100 mg, im, q12h控制抽搐; 硝普钠30 mg 静脉泵入(1 ml·h⁻¹)及硝苯地平缓释片10 mg bid控制高血压。5月19日停用环孢素注射液, 患儿未再出现抽搐, 但意识仍未恢复。5月20日患者血压降至107/66 mmHg, 一直处于意识模糊状态。5月21日测环孢素血药浓度为113.6 ng·ml⁻¹。5月21日~6月11日患儿血压波动于121~172/91~105 mmHg。6月12日监测血压为100/72 mmHg, 血压平稳1周。6月20日监测血压为125/90 mmHg, 6月21日患儿因多脏器功能衰竭死亡。

2 讨论

依据 WHO 乌普萨拉监测中心的关联性评价标准^[1],对本例患儿出现的高血压和神经毒性不良反应的关联性分析评价:①该患者于使用环孢素 68 d 时出现癫痫样发作,文献报道环孢素引起癫痫样发作的平均时间为(1.6±1.1)个月^[2],存在时间相关性;②文献报道环孢素可引起癫痫样发作^[2-4],患者出现的癫痫样发作症状与文献报道相符合;③相继停用伏立康唑和环孢素后,环孢素血药浓度明显下降,使用苯二氮草类药物治疗后未再出现癫痫样发作;④住院期间家属未给患儿食用高脂食物及饮用葡萄柚汁,排除食物因素对环孢素血药浓度的影响;⑤与环孢素同时应用的药物有重组人粒细胞集落刺激因子、葡萄糖酸钙注射液、注射用甲泼尼龙琥珀酸钠、注射用美罗培南、注射用伏立康唑、氯化钾缓释片等。查阅药品说明书,这几种药物无导致震颤不良反应的记载,注射用甲泼尼龙琥珀酸钠可导致高血压及癫痫,但该药已在患者癫痫发作的前两天停药。但文献报道伏立康唑与环孢素联用引起环孢素血药浓度升高,可能导致癫痫发作^[3,5,6]。因此,判定该例患儿出现的高血压及癫痫样发作“可能”为环孢素与伏立康唑之间的药物相互作用所致。

环孢素主要不良反应有胃肠道反应、肾毒性、高血压、神经毒性,其神经系统毒性主要包括头痛、癫痫样发作、震颤、周围神经病变、可逆性后部白质脑病综合征,该类不良反应占有所有不良反应类型的 26.39%,不良反应的出现与剂量过大、血药浓度过高相关^[7]。环孢素血药浓度在 192.4 ng·ml⁻¹ 时,患者出现了双手无力伴震颤^[5];血药浓度 342~2 410 ng·ml⁻¹ 时可引起癫痫发作^[1]。在两例环孢素与伏立康唑联合应用导致环孢素血药浓度升高患者中^[3,5],1 例癫痫发作时的环孢素血药浓度为 378 ng·ml⁻¹;另 1 例癫痫发作时的环孢素血药浓度>500 ng·ml⁻¹。文献报道环孢素可致儿童可逆性后部白质脑病综合征^[8,9],其主要临床表现为血压升高、癫痫、头痛、神经精神行为改变等,其机制尚不明确。可能为环孢素对血管内皮细胞的细胞毒性作用,导致血脑屏障破坏,从而引起继发性脑水肿。但患儿尚无颈抵抗、巴氏征阴性,双侧瞳孔无改变,故前述机制的可能性不大。也有研究表明环孢素通过增加全身和肾血管(主要影响入球小动脉)的阻力发挥作用,血管收缩因子(特别是内皮素)释放增加可能有重要作用^[10]。植物神经性发作性癫痫引起的血压升高多为阵发性,常合并有头痛、头晕、出汗、四肢抖动等植物神经症状,而无意识障碍^[11]。

环孢素通过细胞色素 P450 酶系的 CYP3A 酶代谢,与 P450 酶抑制剂(唑类抗真菌药、红霉素、糖皮质激素)同时应用可影响环孢素的代谢。伏立康唑在人体内 80% 通过 CYP450 酶(主要为 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4)代谢,与未调整剂量的免疫抑制药联用时,免疫抑制药的药时曲线下

面积、血药峰浓度均较联合应用前显著提高^[12]。

本例患儿出现神经系统毒性的可能原因:①伏立康唑抑制环孢素代谢,两者联用引起环孢素清除率减慢,半衰期延长,环孢素血药浓度过高,引起血压升高及神经系统病变;②环孢素主要经肝脏代谢,由胆汁排泄,该患儿入院时存在肝功能异常,胆红素排泄障碍,导致药物清除减慢;③患者存在毛细血管渗漏综合征,环孢素引起高血压有可能继发脑水肿及脑出血,导致神经细胞不可逆的变性坏死,以及患者移植后出现的急性 GVHD,导致患者死亡。

预防此类不良反应主要应避免环孢素与伏立康唑等唑类抗真菌药、糖皮质激素、大环内酯类、喹诺酮类、钙通道阻滞药、降血糖药物(格列吡嗪及格列本脲)等联合使用。如果必需联用时,应根据血药浓度调整环孢素剂量。对于环孢素引起的癫痫样发作,可以选用苯二氮草类药物对症治疗。如肌肉注射咪达唑仑,或静注劳拉西洋/地西洋等。也可选择苯巴比妥等^[13]。对于环孢素引起的高血压,可選用钙通道阻滞药或利尿药(同时限盐),首选二氢吡啶类钙通道阻滞药。血管紧张素转换酶抑制药(ACEI)/血管紧张素受体拮抗药(ARB)在移植患者中的作用尚不十分明确。ACEI/ARB 对环孢素引起的肾毒性有一定预防作用^[10]。

参 考 文 献

- 1 杨华,魏晶,王嘉亿,等. 药品不良反应/事件报告评价方法研究[J]. 中国药物警戒,2009,6(10):581-583
- 2 Vesole AS, Yasunori N, Graner MA, et al. Drug-resistant-epilepsy development following stem cell transplant and cyclosporine neurotoxicity induced seizures: Case report in an adult and analysis of reported cases in the literature[J]. Epilepsy Behav Case Rep, 2018,10(2018):8-13
- 3 曲彩红,苏向阳. 伏立康唑致环孢素血药浓度升高相关癫痫样发作[J]. 药物不良反应杂志,2010,12(5):354-356
- 4 张静,楚明明,李乐涛,等. 环孢素注射液血药浓度升高致癫痫发作 1 例[J]. 中国药物警戒,2019,16(4):248-251
- 5 常馨予,郭桂明,刘洋,等. 药物相互作用致环孢素不良反应分析及药学监护[J]. 药学实践杂志,2018,36(4):365-368
- 6 王广飞,卢金森,李琴,等. 环孢素 A 联用伏立康唑致嗜血细胞综合征患儿血药浓度显著升高 1 例分析[J]. 药物流行病学杂志,2018,27(8):617-620
- 7 程凯,贾萍,徐珽,等. 72 例环孢素 A 所致不良反应文献分析[J]. 中国药业,2010,19(1):36-37
- 8 阚璇,杨善岩,刘戈力. 环孢素 A 致儿童可逆性后部白质脑病综合征 1 例报告[J]. 临床儿科杂志,2012,30(11):1080-1081
- 9 赖针珍. 环孢素致可逆性后部白质脑病综合征 1 例[J]. 中国乡村医药,2018,25(15):38
- 10 Rossi AP, Vella JP. Hypertension, living kidney donors, and

- transplantation; where are we today? [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2015, 22(2): 155-164
- 11 沈爱东, 马文英, 沈潞华. 表现为阵发性血压升高的癫痫发作一例[J]. *中华内科杂志*, 2000, 39(2): 90
- 12 刘志艳, 陈恳, 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
- 13 Glauser T, Shlomo S, Gloss D, et. al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society[J]. *Epilepsy Curr*, 2016, 16(1): 48-61

(2019-06-20 收稿 2019-11-14 修回)