

## 伏立康唑对免疫抑制剂药代动力学影响的系统评价

刘志艳<sup>1,2</sup>, 陈恳<sup>1,2</sup>, 刘园园<sup>3</sup>, 赵荣生<sup>1\*</sup>, 翟所迪<sup>1</sup>

(1. 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 2. 北京大学医学部药学院, 北京 100191; 3. 新疆医科大学第二附属医院药剂科, 乌鲁木齐 830001)

**【摘要】 目的:** 评价伏立康唑对免疫抑制剂药代动力学的影响, 以指导临床对伏立康唑和免疫抑制剂的合理使用。**方法:** 系统检索 Pubmed、Embase、Cochrane Library、Clinicaltrials.gov、中国知网、万方和中国生物医学文献数据库, 纳入比较单用免疫抑制剂和免疫抑制剂联用伏立康唑的随机对照试验和观察性研究。2 位研究者独立提取数据和进行质量评价, 必要时采用荟萃分析对数据进行定量分析。**结果:** 共纳入 2 篇环孢素 A 自身前后对照研究和 1 篇随机交叉试验, 共纳入 5 篇他克莫司自身前后对照研究和 1 篇随机交叉试验, 共纳入 3 篇西罗莫司自身前后对照研究。除 2 篇随机交叉试验外, 其余研究在合用伏立康唑后均减少了免疫抑制剂用量。合用伏立康唑后未调整环孢素剂量时, 环孢素的药时曲线下面积 (area under the curve, AUC) 是合用伏立康唑前的 1.7 倍 (90% CI 1.47-1.96), 血药峰浓度 ( $C_{\max}$ ) 是合用伏立康唑前的 1.13 倍 (90% CI 0.90-1.41); 合用伏立康唑后, 环孢素血药浓度/剂量 (concentration/dosage, C/D) 显著提高 (standardized mean difference (SMD)=0.93, 95% CI 0.39-1.47); 合用伏立康唑后, 他克莫司的 AUC (mean difference, MD)=403.10 ng·mL<sup>-1</sup>·h, 95% CI 334.17-472.03 ng·mL<sup>-1</sup>·h) 和  $C_{\max}$  (MD=36.20 ng·mL<sup>-1</sup>, 95% CI 28.11-44.29 ng·mL<sup>-1</sup>) 均显著提高; 合用伏立康唑后, 他克莫司的 C/D 显著升高 (SMD=0.98, 95% CI 0.48-1.48), 给药日剂量显著降低 (MD=1.87 mg, 95% CI 0.05-3.69 mg), 血药谷浓度无统计学差异, 然而给药日剂量和血药谷浓度 ( $C_{\min}$ ) 研究间异质性显著; 合用伏立康唑后, 西罗莫司的给药日剂量显著降低 (MD=2.41 mg, 95% CI 0.65-4.16 mg), C/D 和血药谷浓度无统计学差异, 然而给药日剂量研究间异质性显著。**结论:** 免疫抑制剂与伏立康唑联合使用时, 可在血药浓度监测和调整给药剂量下保证治疗的有效、安全。

**【关键词】** 伏立康唑; 环孢素; 他克莫司; 西罗莫司; 药物相互作用

**【中图分类号】** R978.5

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2016)06-0021-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.06.005

### Pharmacokinetic impact of voriconazole on immunosuppressors: A systematic review

LIU Zhi-yan<sup>1,2</sup>, CHEN Ken<sup>1,2</sup>, LI Yuan-yuan<sup>3</sup>, ZHAO Rong-sheng<sup>1\*</sup>, ZHAI Suo-di<sup>1</sup>

(1. Pharmacy Department, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. College of Pharmacy, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 3. Pharmacy Department, The second Affiliated Hospital of XinJiang Medical University, Urumchi 830001, China)

**【Abstract】 Objective:** To evaluate pharmacokinetic impact of voriconazole on immunosuppressors in order to promote rational concomitant use of voriconazole and immunosuppressors. **Methods:** Pubmed, Embase, Cochrane Library, Clinicaltrials.gov, CNKI, Wanfang and CBM were systematically searched. Randomized controlled trials (RCTs) and observational studies comparing immunosuppressors monotherapy with combined voriconazole were identified. Two reviewers performed the quality assessment and extracted data independently. Quantitative analysis was conducted through meta-analysis if necessary. **Results:** There are 2, 5 and 3 self-controlled before-and-after studies demonstrated cyclosporine, tacrolimus and sirolimus, respectively, while 2 cross-over RCTs demonstrated cyclosporine and tacrolimus, respectively. Dosage of immunosuppressors was adjusted after introduction of voriconazole in all self-controlled before-and-after studies. For conditions without adjusting cyclosporine dosage after introducing voriconazole, Area under curve (AUC) and peak concentration of cyclosporine were 1.7-fold (90% CI 1.47-1.96) and 1.13-fold (90% CI 0.90-1.41) compared with

[收稿日期] 2016-10-25

[作者简介] 刘志艳, 女, 北京大学医学部药学院, 临床药学方向研究生; Tel: (010)82266675; E-mail: liuzhiyan09@163.com

[通讯作者] \*赵荣生, 男, 主任药师, 博士; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)82265810; E-mail: zhao\_rongsheng@163.com

those of monotherapy; after introducing voriconazole, Concentration/dosage (C/D) of cyclosporine increased significantly (standardized mean difference, SMD=0.93, 95% CI 0.39-1.47); after introducing voriconazole, AUC (Mean Difference, MD=403.10 ng•mL<sup>-1</sup>•h, 95% CI 334.17-472.03 ng•mL<sup>-1</sup>•h) and peak concentration (MD=36.20 ng•mL<sup>-1</sup>, 95% CI 28.11-44.29 ng•mL<sup>-1</sup>) of tacrolimus increased significantly; After introducing voriconazole, C/D of tacrolimus increased significantly (SMD=0.98, 95% CI 0.48-1.48), daily dosage of tacrolimus decreased significantly (MD=1.87 mg, 95% CI 0.05-3.69 mg), while trough concentration of tacrolimus was not statistically different. Significant heterogeneity among studies was tested for daily dosage and trough concentration of tacrolimus, respectively; after introducing voriconazole, daily dosage of sirolimus decreased significantly (MD=2.41 mg, 95% CI 0.65-4.16 mg), while trough concentration and C/D of sirolimus was not statistically different, respectively. Significant heterogeneity among studies was tested for daily dosage of sirolimus. **Conclusion:** Immunosuppressors can be used concomitantly with voriconazole efficiently and safely under reduced dosage and therapeutic drug monitoring of immunosuppressors.

**【Key words】** voriconazole; cyclosporine; tacrolimus; sirolimus; drug-drug interactions

伏立康唑是一种广谱三唑类抗真菌药物，可以有效治疗原发性或急救性的亚急性侵袭性感染和慢性肺曲霉病<sup>[1]</sup>。伏立康唑通过细胞色素 P450 同工酶代谢，并抑制细胞色素 P450 同工酶的活性，包括 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4。对于是细胞色素 P450 酶类代谢底物的药物而言，药物在体内的代谢会被伏立康唑抑制<sup>[2-3]</sup>。免疫抑制剂是移植患者必须使用的药物，而此类患者免疫力低下，易发生侵袭性真菌感染，因此临床上常见伏立康唑与免疫抑制剂的联用<sup>[4]</sup>。而免疫抑制剂如环孢素和他克莫司是 CYP3A4 的底物，因而由于 CYP3A4 相互作用可能导致免疫抑制剂血药浓度的升高，增加患者发生不良反应的可能性<sup>[5-6]</sup>。说明书要求合用伏立康唑时应减少环孢素和他克莫司的剂量，禁用西罗莫司。本次分析旨在评价伏立康唑对免疫抑制剂药代动力学的影响，以指导临床对伏立康唑和免疫抑制剂的合理使用。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

计算机系统检索 PubMed、EMBase、The Cochrane Library、Clinicaltrials.gov、中国知网、万方和中国生物医学文献数据库，检索比较单用免疫抑制剂和免疫抑制剂联用伏立康唑的随机对照试验和观察性研究，检索时间均从建库至 2016 年 11 月 5 日。中文检索词为“伏立康唑”，英文检索词为“voriconazole”。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准：①研究对象：患者或是健康受试者；②干预措施：伏立康唑和免疫抑制剂联合治疗；③

对照措施：免疫抑制剂治疗未与伏立康唑联合使用；

④结局指标：免疫抑制剂的药代动力学参数（AUC、 $C_{max}$ 、 $C_{min}$ ），免疫抑制剂给药日剂量调整前后的比较、血药浓度 / 剂量比；⑤研究类型：随机对照试验和观察性研究。

排除标准：①非英文、中文文献；②重复发表的文献或同一研究相同结局时间的早期报道；③会议摘要、信件；④资料、数据不全或无法提取的文献；⑤动物或体外试验；⑥病例报告。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究人员独立完成文献筛选，包括浏览文献题目及摘要进行初筛、全文阅读及评价以及确定纳入研究，并交叉核对文献纳入和排除情况，如存在争议，则通过相互讨论或交由第三方协助判断。

### 1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究人员用 Cochrane Risk of Bias Tool 独立评价随机对照试验的方法学质量，用改良 EPOC 量表评价前后对照研究的方法学质量，条目包括随机序列的产生、后遗效应、结局数据的完整性、选择性报告结局、可比性、药代动力学设计、其他偏倚来源。意见不一致时，则通过相互讨论或交由第三方协助判断。

### 1.5 统计分析

对纳入的研究数据进行系统性评价。对于 AUC、 $C_{max}$ 、 $C_{min}$  和给药日剂量，用均值差 (MD) 表示连续型变量差异；对于血药浓度 / 剂量比，用标准化均值差 (SMD) 表示连续型变量差异。必要的时候则用 Cochrane 协作网提供的 Revman 5.1 软件进行荟萃分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

最终共纳入 10 篇研究<sup>[7-16]</sup>, 共计 209 名患者。其中, 共纳入 2 篇环孢素 A 自身前后对照研究和 1 篇随机交叉试验共纳入 5 篇, 他克莫司自身前后对照研究和 1 篇随机交叉试验, 共纳入 3 篇西罗莫司自身前后对照研究。

### 2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险结果

纳入研究的基本特征见表 1。由于纳入的研究均为前后对照, 故采用改良 EPOC 量表对纳入的研究进行质量评价, 除 2 篇随机交叉试验外, 其余研究在合用伏立康唑后均减少了免疫抑制剂用量。研究总体质量见表 2。

### 2.3 Meta 分析结果

表 1 纳入研究一般资料

文献来源	药物	研究设计	研究对象	样本量	年龄 (岁)	体重 (Kg)	治疗方案	
							万古霉素	免疫抑制剂
Kikuchi 2012	CsA	SBA	Allo-HSCT	20	46 (21-61)	55.5 (43.3-89.1)	CsA <sub>po</sub> . q12h + voriconazole 200 mg <sub>po</sub> . q12h	CsA <sub>po</sub> . q12h
Romero 2002	CsA	Crossover trial	Renal transplant	7	NR <sup>1)</sup>	NR	CsA q12h + voriconazole 200 mg q12h	CsA q12h
Mori 2009	CsA	SBA	Allo-HSCT	10	50 (41-59)	56.9 (45.4-67.6)	CsA + voriconazole 4 mg·kg <sup>-1</sup> iv. or 200 mg <sub>po</sub> . q12h	CsA
	Tacrolimus	SBA	Allo-HSCT	11	46 (23-57)	46.5 (42.0-80.3)	Tacrolimus + voriconazole 4 mg·kg <sup>-1</sup> iv. or 200 mg <sub>po</sub> . q12h	Tacrolimus
Kramer 2011	Tacrolimus	SBA	Lung transplant	20	54 ± 12	NR	Tacrolimus + voriconazole 200 mg bid	Tacrolimus
Mori 2012	Tacrolimus	SBA	Allo-HSCT	25	46 (19-62)	53.0 (38.3-70.3)	Tacrolimus <sub>po</sub> . q12h + voriconazole 200 mg <sub>po</sub> . q12h	Tacrolimus <sub>po</sub> . q12h
Furihata 2014	Tacrolimus	Crossover trial	Healthy males	18	28.0 (22-38)	63.5 (55.0-78.5)	Tacrolimus 3 mg <sub>po</sub> . ONCE + voriconazole 200 mg <sub>po</sub> . q12h	Tacrolimus 3 mg <sub>po</sub> . ONCE
Jiang 2014	Tacrolimus	SBA	Lung transplant	21	NR	NR	Tacrolimus 0.05-0.08 mg·kg <sup>-1</sup> /d + voriconazole 100-200 mg q12h	Tacrolimus 0.05-0.08 mg·kg <sup>-1</sup> /d + caspofungin
Ceberio 2015	Tacrolimus	SBA	Allo-HSCT	67	52 (23-69)	NR	Tacrolimus + voriconazole 4 mg·kg <sup>-1</sup> iv. or 200 mg <sub>po</sub> . q12h	Tacrolimus
	Sirolimus	SBA	Allo-HSCT	67	52 (23-69)	NR	Sirolimus + voriconazole 4 mg·kg <sup>-1</sup> iv. or 200 mg <sub>po</sub> . q12h	Sirolimus
Marty 2006	Sirolimus	SBA	HSCT	11	40 (27-58)	NR	Sirolimus + voriconazole 400-800 mg/d	Sirolimus
Surowiec 2008	Sirolimus	SBA	Transplant	10	NR	NR	Sirolimus + voriconazole 350-800 mg/d	Sirolimus

注: <sup>1)</sup> NR-Not reporte

表 2 药代动力学前后研究的风险偏倚评估

文献来源	随机抽样	分配隐藏	结果完整度	选择性报告	可比性	药代动力学设计	其他偏倚来源
Kikuchi 2012	H <sup>1)</sup>	H	H	L <sup>2)</sup>	H	L	U <sup>3)</sup>
Romero 2002	U	L	H	L	L	L	L
Mori 2009	H	H	L	L	H	L	U
Furihata 2014	H	H	L	L	H	L	L
Jiang 2014	H	H	L	L	L	L	L
Ceberio 2015	H	H	L	L	L	L	L
Marty 2006	H	H	L	L	H	L	U
Surowiec 2008	L	H	H	L	L	L	L
Kramer 2011	H	H	L	L	H	L	U
Mori 2012	H	H	L	L	H	L	U

注: <sup>1)</sup>H- 高风险偏倚; <sup>2)</sup>L- 低风险偏倚; <sup>3)</sup>U- 不确定

**2.3.1 环孢素 A** 共纳入 2 篇自身前后对照研究和 1 篇随机交叉试验 随机交叉实验<sup>[7]</sup>中环孢素合用伏立康唑后未调整环孢素剂量时,环孢素的药时曲线下面积(AUC)是合用伏立康唑前的 1.7 倍(合用时环孢素 AUC 为 4 637 ng•mL<sup>-1</sup>•h, 单用环孢素时 AUC 为 2 733 ng•mL<sup>-1</sup>•h, 90% CI 1.47-1.96);环孢素的血药峰浓度(C<sub>max</sub>)是合用伏立康唑前的 1.13 倍(合用时 C<sub>max</sub> 为 934 ng•mL<sup>-1</sup>, 单用环孢素时 C<sub>max</sub> 为 829 ng•mL<sup>-1</sup>, 90% CI 0.90-1.41)。

合用伏立康唑后减少环孢素剂量时,药动力学参数 AUC、C<sub>max</sub> 等前后不具有可比性,主要看其血药浓度/剂量(concentration/dosage, C/D)比值。2 篇自身前后对照研究<sup>[8-9]</sup>的 C/D 随机效应模型显示,研究间没有异质性(P=0.73, I<sup>2</sup>=0%),合用伏立康唑后,血药浓度/剂量的 SMD 为 0.93 (95% CI 0.39-1.47, P=0.000 7),表明环孢素的 C/D 显著提高,即伏立康唑对于环孢素的药物代谢动力学产生了影响(见图 1)。

**2.3.2 他克莫司**共纳入 5 篇自身前后对照研究和 1 篇随机交叉试验 随机交叉实验<sup>[12]</sup>中他克莫司合用伏立康唑后未调整他克莫司剂量时,他克莫司的 AUC (MD=403.10 ng•mL<sup>-1</sup>•h, 95% CI 334.17-472.03 ng•mL<sup>-1</sup>•h) 和 C<sub>max</sub> (MD=36.20 ng•mL<sup>-1</sup>, 95% CI 28.11-44.29 ng•mL<sup>-1</sup>) 均显著提高;

2 篇自身前后对照研究<sup>[9,11]</sup>的 C/D 随机效应模型显示,研究间没有异质性(P=0.73, I<sup>2</sup>=0%)。合用伏立康唑后,C/D 的 SMD 为 0.98 (95% CI 0.48-1.48, P=0.000 1),表明他克莫司的 C/D 显著提高,即伏立康唑对于他克莫司的药物代谢动力

学产生了影响(见图 2)。

3 篇自身前后对照研究<sup>[10,13,14]</sup>的给药日剂量随机效应模型显示,研究间存在较大异质性(P<0.000 01, I<sup>2</sup>=97%)。合用伏立康唑后,给药日剂量的 MD 为 -1.87 (95% CI -0.05- -3.69, P=0.04),表明合用伏立康唑时他克莫司给药日剂量显著降低(见图 3)。

3 篇自身前后对照研究<sup>[11,13,14]</sup>的血药谷浓度随机效应模型显示,研究间存在较大异质性(P<0.000 01, I<sup>2</sup>=92%)。合用伏立康唑后,血药谷浓度的 MD 为 1.33 (95% CI -3.66-6.32, P=0.60),表明他克莫司的血药谷浓度前后无统计学差异(见图 4)。

**2.3.3 西罗莫司**共纳入 3 篇自身前后对照研究 3 篇自身前后对照研究<sup>[14-16]</sup>的给药日剂量随机效应模型显示,研究间存在异质性(P<0.000 1, I<sup>2</sup>=90%)。合用伏立康唑后,给药日剂量的 MD 为 -2.41 (95% CI -4.16-0.65, P=0.000 1),表明合用伏立康唑后西罗莫司的给药日剂量显著降低(见图 5)。

3 篇自身前后对照研究<sup>[14-16]</sup>的血药谷浓度随机效应模型显示,研究间没有异质性(P=0.59, I<sup>2</sup>=0%)。合用伏立康唑后,血药谷浓度的 MD 为 1.21 (95% CI -1.09-3.51, P=0.30),表明西罗莫司血药谷浓度前后无统计学差异(见图 6)。

2 篇自身前后对照研究<sup>[15-16]</sup>的 C/D 随机效应模型显示,研究间没有显著的异质性(P=0.13, I<sup>2</sup>=57%)。合用伏立康唑后,C/D 的 SMD 为 0.97 (95% CI -0.03-1.98, P=0.06),表明西罗莫司的 C/D 显著提高,即伏立康唑对于西罗莫司的药物代谢动力学产生了影响(图 7)。

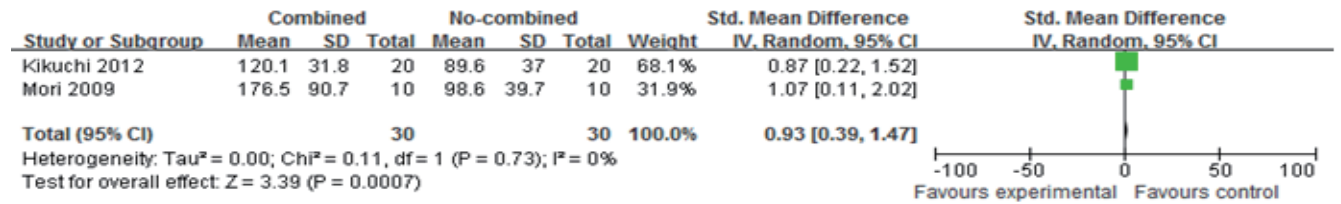


图 1 环孢素联合使用伏立康唑后减少环孢素剂量时 C/D 比较的 meta 分析

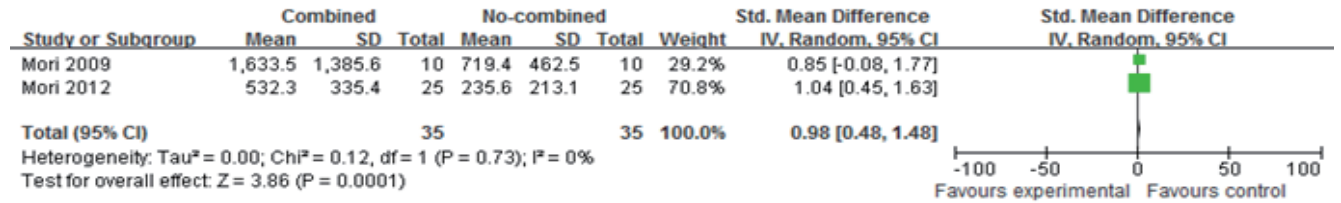


图 2 他克莫司联合使用伏立康唑后减少他克莫司剂量时 C/D 比较的 meta 分析



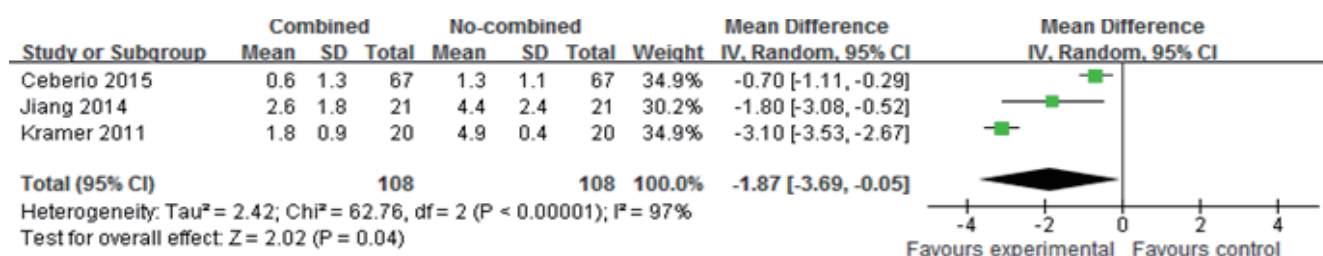


图3 他克莫司联合使用伏立康唑后减少他克莫司剂量时给药日剂量比较的 meta 分析

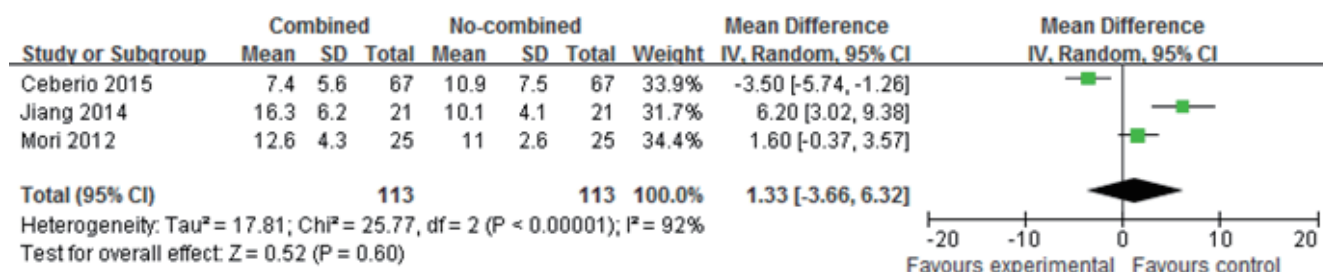


图4 他克莫司联合使用伏立康唑后减少他克莫司剂量时血药谷浓度比较的 meta 分析

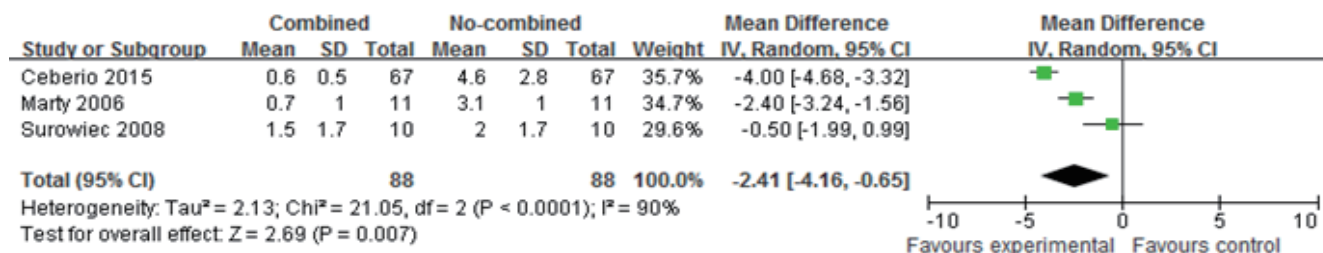


图5 西罗莫司联合使用伏立康唑后减少西罗莫司剂量时给药日剂量比较的 meta 分析

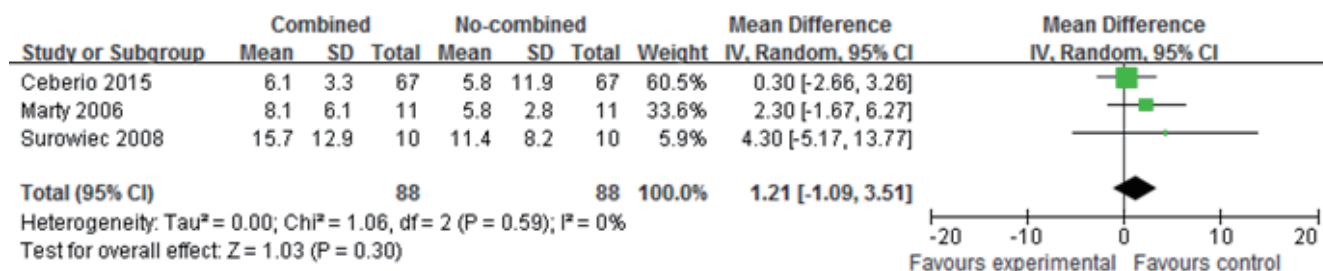


图6 西罗莫司联合使用伏立康唑后减少西罗莫司剂量时血药谷浓度比较的 meta 分析

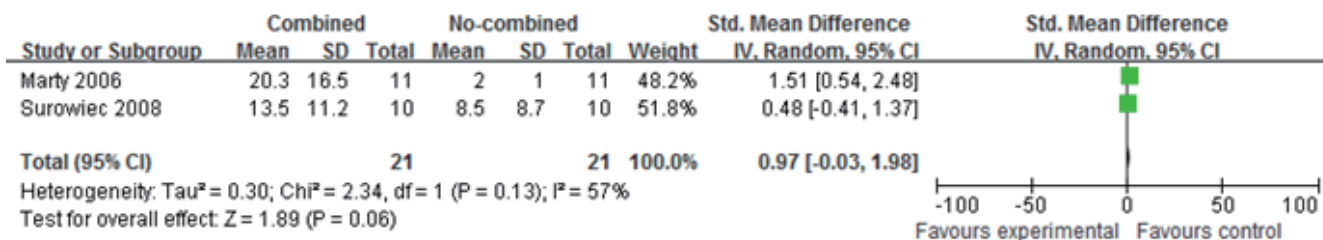


图7 西罗莫司联合使用伏立康唑后减少西罗莫司剂量时血药谷浓度比较的 meta 分析

### 3 讨论

本次分析结果表明, 伏立康唑对免疫抑制剂的表观药代动力学参数有一定的影响。合用伏立康唑后未调整免疫抑制剂剂量时, 免疫抑制剂的药时曲

线下面积、血药峰浓度较合用伏立康唑前均显著提高。与伏立康唑联合使用时, 可以使免疫抑制剂的血药浓度 / 剂量显著提高, 给药日剂量显著降低, 而研究对比发现他克莫司的血药谷浓度前后无统计

学差异,证明减少剂量并不影响免疫抑制剂的血药谷浓度。所以,合用免疫抑制剂和伏立康唑时,减少用药剂量的同时密切监测血药浓度,不仅可以使免疫抑制剂的血药浓度控制在治疗窗内,减少不良反应的发生,还能使疗效最大化,有效避免移植患者侵袭性感染的发生。

因此,在血药浓度监测和调整给药剂量时,免疫抑制剂可与伏立康唑联合使用。伏立康唑说明书中明确标明禁与西罗莫司合用,本次的分析表明,合用伏立康唑后,西罗莫司的给药日剂量显著降低,而血药谷浓度和C/D没有显著性差异,因此考虑两者可以联合使用;但有关西罗莫司和伏立康唑合用的数据较少<sup>[15-16]</sup>,需进一步摸索西罗莫司联用伏立康唑时合适的初始剂量。

研究的局限性:①仅纳入了中英文文献,可能存在语言偏倚;②各研究之间给药剂量、给药间隔等存在差异,使纳入研究之间存在一定的异质性;③由于纳入研究数目较少,样本量不大,可能对本研究结论有一定影响。

综上所述,本次通过评价伏立康唑对免疫抑制剂药代动力学的影响发现,在血药浓度监测和调整给药剂量时,免疫抑制剂可与伏立康唑联合使用,西罗莫司也可与伏立康唑联合使用,但需进一步摸索西罗莫司联用时合适的初始剂量。此外,减少免疫抑制剂的剂量存在一定的经济学效益,可以有效减少医疗成本。最后,本结论仍需大量设计合理、方法得当的随机对照研究予以证实,以更好地指导临床对伏立康唑和免疫抑制剂的合理使用。

#### 【参考文献】

- [1] Sambatakou H, Dupont B, Lode H, et al. Voriconazole treatment for subacute invasive and chronic pulmonary aspergillosis[J]. Am J Med 119 (2006)527. e17e527. e24.
- [2] Pfizer Inc. Vfend Prescribing Information in the U.S.: voriconazole tablets, injection suspension: LAB-0311-11.0[J] February 2014, 12(1):1-12.
- [3] Pfizer Inc. Vfend Prescribing Information in Japan: voriconazole tablets: Ver. 14[J].October 2014, 14(1):11-17.
- [4] Bodro M, Sab e N, Gomila A, et al. Risk factors, clinical characteristics, and outcomes of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2012, 44(9):2682-2685.
- [5] Saad A H, DePestel D D, Carver P L. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants[J]. Pharmacotherapy. 2006, 26(12):1730-1744.
- [6] Dresser G K, Spence J D, Bailey D G. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition[J]. Clin pharmacokinet, 2000, 38(1):41-57.
- [7] Romero A J, Le P P, Nilsson L G, et al. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients[J]. Clin Pharmacol Ther, 2002, 71(4): 226-234.
- [8] Kikuchi T, Mori T, Yamane A, et al. Variable magnitude of drug interaction between oral voriconazole and cyclosporine A in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Clin Transplant, 2012, 26(5): E544-548.
- [9] 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.
- [10] Kramer M R, Amital A, Fuks L, et al. Voriconazole and itraconazole in lung transplant recipients receiving tacrolimus (FK 506): efficacy and drug interaction[J]. Clin Transplant, 2011, 25(2): E163-167.
- [11] Mori T, Kato J, Yamane A, et al. Drug interaction between voriconazole and tacrolimus and its association with the bioavailability of oral voriconazole in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Int J Hematol, 2012, 95(5): 564-569.
- [12] 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]. J Clin Pharmacol, 2016, 56(4): 408-413.
- [13] 姜顺军, 肖翔林, 喻鹏久, 等. 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[J]. 中国药房, 2014, (30): 2821-2823.
- [14] Ceberio I, Dai K, Devlin S M, et al. Safety of voriconazole and sirolimus coadministration after allogeneic hematopoietic SCT[J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50(3): 438-443.
- [15] Marty F M, Lowry C M, Cutler C S, et al. Voriconazole and sirolimus coadministration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2006, 12(5): 552-559.
- [16] Surowiec D, DePestel D D, Carver P L. Concurrent administration of sirolimus and voriconazole: a pilot study assessing safety and approaches to appropriate management[J]. Pharmacotherapy, 2008, 28(6): 7197-7229.