

他克莫司血药浓度监测与合理用药分析

谢 华*,王 荣,武晓玉,李文斌,张娟红,贾正平(兰州军区兰州总医院全军高原环境损伤防治重点实验室/全军临床药理基地,兰州 730050)

中图分类号 R979.5;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)26-2427-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.26.11

摘要 目的:通过分析服用他克莫司(FK506)患者的全血浓度监测结果,参考有效的治疗范围,为FK506血药浓度监测及临床合理用药提供参考。方法:采用回顾性分析,以我院2011年12月—2012年12月FK506血药浓度监测的977人次为研究对象,对血药浓度监测结果正常范围的治疗效果及异常监测结果进行分析。结果:977人次中,正常、低于、高于参考范围所占的比例分别为65.5%、33.2%、1.3%。血药浓度的异常可能与患者的饮食、依从性、合并用药、血容量、监测方法及个体差异有关。FK506不良反应相对少见。结论:应用FK506时应遵循个体化用药的原则,从小剂量开始,并根据患者FK506的血药浓度、肝肾功能及机体的耐受力进行综合评估,及时调整用药。

关键词 他克莫司;血药浓度监测;合理用药

Analysis of Blood Concentration Monitoring of Tacrolimus and Rational Use of Drugs

XIE Hua, WANG Rong, WU Xiao-yu, LI Wen-bin, ZHANG Juan-hong, JIA Zheng-ping (Key Laboratory of The Plateau of The Environmental Damage Control of PLA/Base of Clinical Pharmacology of PLA, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Military Command, Lanzhou 730050, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for blood concentration monitoring of tacrolimus (FK506) and clinical use of drug by analyzing the blood concentration monitoring results of FK506 and referring to the effective range of treatment. METHODS: Blood concentration of FK506 in 977 patients as research object was determined by retrospective method in our hospital during Dec. 2011—Dec. 2012. Therapeutic effect of normal range of blood concentration monitoring was analyzed as well as results of abnormal monitoring. RESULTS: Among 977 patients, blood concentration of FK605 which was equal to, lower than or higher than reference range accounted for 65.5%, 33.2% and 1.3%, respectively. Abnormal blood concentration may be related to the compliance of patient and drug dosage. The adverse drug reactions of FK506 was rarely found. CONCLUSIONS: FK506 should follow the principle of individual medication, starting from small dose; based on the blood concentration of FK506, liver and kidney function and the body's tolerance were evaluated comprehensively to adjust medication timely.

KEY WORDS Tacrolimus; Blood concentration monitoring; Rational use of drugs

他克莫司(FK506)属钙调神经磷酸酶抑制剂,其免疫抑制作用机制^[1]与环孢素相似。FK506在体内与T淋巴细胞胞质内的FK506结合蛋白(FK506BP)结合,形成的FK506-FKBP复合

物抑制钙调蛋白磷酸酶的磷酸化酶活性,抑制Ca²⁺内流,使T细胞核因子不能去磷酸化,进而抑制T细胞特异性的转录因子(NF-AT)的活化剂白介素类(ILs)细胞因子的合成。其也可抑

次大,可能与两种方法在标准曲线制作时浓度点的分布有关。EMIT法的标准曲线横坐标上的浓度点为倍比增加,而ELISA法标准曲线以浓度的对数为横坐标。同时,EMIT法的低浓度标准点比ELISA法少,定量限(2.0 ng/ml)较ELISA法(0.3 ng/ml)高,而ELISA法超过10 ng/ml的标准点少而稀疏,故显示高浓度时误差较大。

由于两种方法的检测结果有统计学意义的差异,虽然有较好的一致性,但还是建议同一患者应尽量长期选用同一种方法来检测他克莫司的血药浓度,以便为临床提供准确可靠的个性化用药依据。

参考文献

[1] 陈卉. Bland-Altman分析在临床测量方法一致性评价中

* 副主任药师。研究方向:治疗药物监测。电话:0931-8994675。E-mail: xiehua-72@163.com

的应用[J]. 中国卫生统计, 2007, 24(3): 308.

- [2] 丁春雷, 刘丽宏, 马萍, 等. 他克莫司治疗药物监测研究进展[J]. 中国药房, 2008, 19(20): 1 580.
- [3] 丁慧, 董振南, 贾兴旺, 等. 他克莫司血药浓度的方法学评价[J]. 标记免疫分析与临床, 2010, 17(4): 264.
- [4] 叶伟民, 陆慧琦, 朱焯, 等. 他克莫司在临床检测中的方法学比较[J]. 现代检验医学杂志, 2008, 23(2): 85.
- [5] 李义龙, 王萌, 唐志毅. 人全血他克莫司浓度高效液相色谱-质谱法检测方法学的建立及性能评价[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(32): 2 290.
- [6] 乔小云, 陈冲, 蒋俊毅. 用酶增强免疫分析法监测他克莫司血药浓度的质控评估[J]. 药学服务与研究, 2010, 10(1): 40.

(收稿日期:2013-05-05 修回日期:2013-05-15)

制T、B细胞依赖的B细胞产生免疫球蛋白的能力,对激活淋巴细胞的各种细胞因子的转录也有抑制作用;同时可抑制白介素2(IL-2)、白介素7(IL-7)受体的表达,并可直接抑制B细胞的激活,抑制移植物抗宿主反应和迟发型超敏反应^[2]。但它抑制T细胞活性的能力比环孢素强10~100倍。目前FK506在临床广泛应用于器官移植和自身免疫系统疾病^[3]的免疫抑制治疗。由于FK506的治疗窗窄、不良反应大,而且容易受到其他联合用药的影响,因此,需要监测FK506的血药浓度,以实现个体化用药,确保用药安全、有效^[1,3]。本文应用单克隆抗体免疫荧光偏振法对977例器官移植及其他疾病患者全血血样进行了监测,并对其结果进行了回顾性分析,分析了出现异常结果可能的原因,为临床医师调整患者的用药提供指导。

1 材料与方法

1.1 仪器设备

i2000 治疗药物监测仪及相关配套试剂(美国雅培公司)。

1.2 研究对象

病例来源于我院2011年12月—2012年12月器官移植术后及治疗自身免疫系统疾病服用FK506而进行血药浓度监测的患者,共计977人次。其中女性300人次(肾移植术后232人次、肝移植术45人次、骨髓移植术后5人次、肾小球肾炎1人次、狼疮性肾炎7人次、重症肌无力5人次、红斑狼疮性肾炎4人次、肾病综合征1人次),男性677人次(肾移植术后394人次、肝移植术188人次、骨髓移植术后9人次、心脏移植术后16人次、胰及肾联合移植术后9人次、肾小球肾炎10人次、肾病综合征51

人次),年龄在16~75岁,移植年限在3个月~13年。

1.3 免疫方案

器官移植术后患者均采用FK506+霉酚酸酯(MMF)+激素三联免疫抑制方案。肝、肾移植初始免疫抑制治疗FK506的用法用量分别是肝移植0.10~0.20 mg/(kg·d)、肾移植0.15~0.30 mg/(kg·d)。以上均每日2次,饭前1 h后或饭后2 h口服给药。首次剂量在肝移植6 h后、肾移植24 h内给药。如不能口服给药,可静脉给药肝移植者0.01~0.05 mg/(kg·d)、肾移植者0.05~0.10 mg/(kg·d),均24 h持续静脉滴注,根据血药浓度调整剂量^[3]。FK506剂量将随移植后时间延长而逐渐减量。

1.4 血样的采集及测定

监测患者均在服用FK506至少5~7 d后,于清晨空腹采取静脉血2 ml,置于EDTA2K3真空管中待用。

应用i2000仪器及相关配套试剂盒,按照i2000标准操作规程进行操作,并进行室内质控。

2 结果

2.1 FK506血药浓度控制情况分析

根据文献^[2]所给的参考值,将我院977例次FK506血药浓度监测结果进行分析比较,结果见表1。其中肾移植626例,肝移植233例,其他118例。血药浓度低于5.00 ng/ml的占总例数的33.2%,5.00~20.00 ng/ml的占总例数的65.5%,大于20.00 ng/ml的占总例数的1.3%。从表1中可知,65.5%患者的血药浓度在正常治疗范围内并且治疗效果良好,但仍有34.5%患者的血药浓度在正常范围之外。

表1 977例次FK506全血浓度测定值的分布

Tab 1 Distribution of measured values of FK506 whole blood concentrations in 977 cases

血药浓度范围, ng/ml	例数								肾移植		肝移植		占总例数 百分比,%
	心脏移植	骨髓移植	肾胰移植	肾病综合征	肾小球肾炎	重症肌无力	红斑狼疮	狼疮性肾炎	例数	百分比,%	例数	百分比,%	
<3.00	0	2	0	2	1	4	0	0	48	7.7	25	10.7	33.2
3.00~<5.00	3	1	1	16	4	1	0	0	155	24.7	61	26.2	
5.00~<8.00	6	3	3	22	5	0	1	3	230	36.7	64	27.5	65.5
8.00~<10.00	3	6	3	10	1	0	2	2	91	14.5	34	14.6	
10.00~<15.00	3	2	2	2	0	0	1	2	75	12.0	38	16.3	
15.00~20.00	0	0	0	0	0	0	0	0	19	3.0	7	3.0	
>20.00	1	0	0	0	0	0	0	0	8	1.3	4	1.7	1.3

注:参考范围为5.00~20.00 ng/ml^[2]

note: reference range of 5.00-20.00 ng/ml^[2]

2.2 联合用药情况

在我们所监测的977例患者中,单用药物41人次,二联用药62人次,684人次应用的是三联免疫抑制方案,190人次除了三联用药还合用了保护肝脏、肾脏、抗高血压等药物。

2.3 不良反应发生情况

FK506与环孢素相似,可引起肾功能异常(如血肌酐升高、血尿素氮升高、尿量减少)、高血压、高血糖、白细胞增多及高钾低镁血症;其肾毒性、神经毒性和消化道副作用较明显,表现为头痛、失眠、无力、震颤、恶心、呕吐、腹泻等。我们所监测的患者中不良反应发生率,主要表现为术后1年内有部分患者出现血压及血糖升高、腹泻等不良反应,但随着年限的增长副作用逐渐减少。FK506毒副作用与血药浓度密切相关,在治疗浓度5.00~20.00 ng/ml范围之外,均出现不良反应,但大部分不良反应在停药或减量后均能消失。因此,服用此药时必须加强对血药浓度的监测^[4]。

3 讨论

分析我所监测的977例患者,其中监测浓度异常者占34.5%。出现异常浓度原因主要是由于服药剂量偏大或偏小引起的,但部分患者在未调整用药剂量的情况下出现了药物浓度的异常。作者通过对FK506监测结果、所建药历信息分析及多年工作中与患者交流的经验进行全面总结,分析出现异常结果可能存在的几个方面的原因,介绍如下。

3.1 饮食因素

FK506口服生物利用度为4%~89%,个体差异较大,有些患者口服后吸收迅速,而另一些患者则吸收持续缓慢。FK506是一种脂溶性药物,在胃中溶解性不佳,当与食物一起服用时,其吸收率及吸收程度均会下降。特别是进食含有中等脂肪量的食物后再给药,可明显降低本药的吸收率及口服生物利用度,从而使FK506监测结果降低。因此,服药过程中一定避免饮食对药物浓度的影响。本药须空腹服用或至少在餐前1 h或餐后2~3 h内服用。而其他如葡萄柚等酸性或碱性食物,因利于本药物溶解可提高FK506的生物利用度,使其

血药浓度升高。

3.2 患者的依从性

临床上通常采用监测 FK506 谷浓度进行药物个体化用药,正确做法是必须在服用下一次剂量前后 30 min 内空腹采血、低温保存后进行监测。有些患者因路途遥远,或门诊就诊时间的限制,造成不能按时采血;或患者对采血的要求不清楚使得患者采血时间不固定,出现采血时间提前或推后,最终均造成监测结果或高或低。另外,患者不听从药师及医师的建议,服用药物时间的随意性较大,或患者自己进行调药,或忘记服药也会影响监测结果。因此,我们针对患者所出现的情况发放了血药浓度监测的注意事项及咨询电话,要求患者有好的依从性,建议患者不明白之处或者有特殊要求及时联系,同时告知患者必须严格遵守医嘱,并要求家属对患者进行监督;一定要严格遵守采血时间,对于路途远的患者,建议在当地按照要求采血并低温保存后再送检。

3.3 避免合并用药

移植患者一般都存在多种药物合用现象,合用药物本身影响 FK506 的血药浓度,同时,合用药物增减也会造成药物浓度的异常。FK506 与肝脏细胞色素 P₄₅₀(CYP)3A 亲和力高,是 CYP1A 和 CYP3A 的强效抑制剂,因此,酶抑制剂和诱导剂也会影响其浓度。如抗真菌药(氟康唑、酮康唑、伊曲康唑)、抗高血压药(尼伐地平、硝苯地平、地尔硫草)、激素(可的松、孕二烯酮、炔雌醇等)以及奥美拉唑、西咪替丁、红霉素等均可以抑制 CYP 的代谢而引起 FK506 血药浓度增加,而联苯双酯等可诱导 CYP 的代谢而降低 FK506 的血药浓度^[6]。分析我院 977 例患者合并用药,常见联合药物有奥美拉唑、三唑类抗真菌药、钙拮抗剂及中药制剂,均可导致 FK506 血药浓度的变化,其原因是合用药物都会影响肝药酶的作用。而五酯胶囊中的五味子,对肝药酶 CYP3A 具有较大的抑制作用,CYP3A 则刚好是 FK506 的代谢酶,服用五酯胶囊后会引他克莫司药动学的改变^[6],同时五酯胶囊的增减,也会引起 FK506 药物浓度的异常^[7]。如某患者,肝移植术后 1 年,监测药物浓度正常,复查后医师予以保肝治疗,使用保肝药物五酯胶囊,在 FK506 剂量不变的情况下,1 周后监测 FK506 血药浓度,药物浓度升至 22 ng/ml,分析与合并用药有关。又如,另一患者,同时服用 FK506 和地尔硫草,肾移植术后 2 年,各项监测和检查指标均正常,医师建议地尔硫草服用剂量由每日 1 次,每次 2 粒减到每日 1 次,每次 1 粒,结果 1 个月后监测血药浓度,FK506 浓度由正常值降至下限以下。笔者建议认为药历对调整 FK506 用量有着重要作用,通过药历可及时分析患者用药及监测结果,根据合并药物增减,可调整 FK506 的用量。因此,合并用药对血药浓度监测后个体化用药具有重要意义。

3.4 血容量的改变

血容量系指全身有效循环血量而言。血容量的改变,可协助诊断及给予适当处理,具有重要意义。正常人的血液总量约相当于体质量的 7%~8%。另外,同样体质量的人,瘦者比肥胖人的血量稍多一点,男人比女人的血量要多一些。如某患者肾移植术后 5 年,一直以来药物浓度控制较好、依从性好,一次监测结果发现药物浓度从 4.8 ng/ml 降至 2.1 ng/ml,经与患者交流后得知患者因天热口渴,早晨起床后饮用大约 1 000 ml 的开水,饮水量比平时多。最终建议患者下次重新复查,结果正常。可见,药物浓度与患者饮水有直接关系。因

此,建议患者应该保持良好、稳定的生活习惯。医师、药师特别是设计个体用药方案设计者应在出现异常结果的情况下认真分析和了解患者的生活习惯,如饮水改变了血容积,引起药物浓度的稀释,从而使监测结果偏低。

3.5 监测方法的影响

由于微粒子酶免疫分析(MEIA)法采用免疫方法,其专一性不强,容易与代谢物等发生免疫反应,从而使得监测结果偏高。其次,由于 FK506 试剂必须低温保存,而检测条件又必须在 35 ℃ 左右,因此多次检测容易使 FK506 试剂不断受热,使试剂效价不断下降,造成检测数据偏低。这个原因也可以解释有些本来在正常范围内偏低的患者,监测后反而低于下限的原因。

3.6 患者个体差异的影响

我们所监测 FK506 的患者因病情不同,所服药物剂量也不同,必须根据患者肝、肾功能的具体情况给予具体的用药指导。如一患者 17 岁,肾移植术后 3 年,服用 FK506 每日 2 次,每次 2 mg,1 个月前监测浓度为 4.0 ng/ml,患者认为浓度偏低,药师根据患者肝肾功能等总体情况不建议加量,但患者依从性差,擅自加量,再次监测浓度为 7.6 ng/ml,同时出现了肝肾功能异常。患者家长很着急,前来咨询,药师耐心给予合理用药及相关知识的解释后按照我们的指导进行了用药调整,获得了满意的疗效。因此,应根据患者肝肾功能、机体的耐受力进行综合评估后,进行用药调整,坚持从小剂量开始,定期监测血药浓度。

综上所述,FK506 是一种新型强力免疫抑制剂,同时由于 FK506 的不良反应相对较小,从而广泛应用于器官移植和自身免疫系统疾病的治疗。但 FK506 在临床上受很多因素干扰,对于监测结果异常的数据,临床药师应根据患者的饮食、生理、病理、血药浓度、血肌酐、尿量及肝功能等指标与联合用药以及监测方法等多方面考虑,具体分析,最终作出合理解释和正确结论;同时根据患者肝肾功能合理计算,适量给药,制订合理的个体化、安全化治疗方案,以减少不良反应的发生。避免临床医师根据单纯的实验检测数据进行不必要的剂量调整。建议临床医师根据临床药师对实验数据的分析意见作出是否需要给药剂量的决定。

参考文献

- [1] 刘静,张升宁,李铸,等.FK506 在肝移植术后的个体化治疗分析[J].中国现代医学杂志,2010,20(4):628.
- [2] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17 版.北京:人民卫生出版社,2011:692-693.
- [3] 刘艳,刘高峰,王杨.他克莫司在器官移植中的应用概述[J].中国药师,2003,6(3):176.
- [4] Karaalp A, Demir D, Gören MZ, et al.Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in Marmara University Hospital[J]. Ther Drug Monit, 2004,26(3):263.
- [5] 吴家清,刘东,唐斌,等.联苯双酯对肾移植患者 FK506 血浓度的影响[J].广东医学,2005,26(2):207.
- [6] 吴笑春,辛华雯,李馨,等.五酯胶囊对健康受试者他克莫司药动学的影响[J].中国新药杂志,2007,16(8):647.
- [7] 邹素兰,蒋艳,陈荣.肾移植患者他克莫司血药浓度监测的临床分析[J].中国药房,2012,23(42):396.

(收稿日期:2013-02-12 修回日期:2013-04-09)