

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

姜顺军^{1*}, 肖翔林^{1#}, 喻鹏久¹, 刘晓凤²(1. 广州医科大学附属第一医院, 广州 510120; 2. 广州医科大学附属肿瘤医院, 广州 510095)

中图分类号 R969.3; R978.5; R979.5; R655.3

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2014)30-2821-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.30.14

摘要 目的: 研究抗真菌药伊曲康唑、伏立康唑以及卡泊芬净对肺移植受者术后他克莫司血药浓度的影响。方法: 采用化学发光微粒子免疫检测仪对2010—2013年实施肺脏移植术的27例患者进行1 038例次他克莫司血药浓度检测, 分析联用抗真菌药对他克莫司血药浓度及使用剂量的影响。结果: 1 038例次他克莫司血药浓度中有820例次联用了抗真菌药。其中, 联用卡泊芬净($n=185$)时他克莫司平均剂量为 (3.428 ± 2.529) mg/d, 而联用伊曲康唑($n=274$)和伏立康唑($n=361$)时他克莫司的平均剂量为 (2.252 ± 1.634) mg/d和 (1.737 ± 1.375) mg/d, 联用伊曲康唑或伏立康唑较联用卡泊芬净时他克莫司的用药剂量分别降低34.3%和49.3%。27例患者在肺移植术后的1~6个月内共出现38例次的抗真菌药物更换, 更换抗真菌药可引起他克莫司血药浓度的明显波动。分析显示, 在他克莫司使用剂量无显著改变的前提下, 联用伊曲康唑或伏立康唑可分别高于联用卡泊芬净时他克莫司平均血药浓度的102.4% ($P=0.023$)和62.2% ($P=0.038$)。结论: 联用不同抗真菌药对他克莫司的血药浓度和用药剂量会产生不同影响。伏立康唑或伊曲康唑与卡泊芬净换药治疗时, 可造成他克莫司血药浓度的显著波动。

关键词 抗真菌药; 肺移植受者; 他克莫司; 血药浓度

Effects of Combined Use of Antifungal Agents on the Blood Concentration of Tacrolimus in Lung Transplant Recipients

JIANG Shun-jun¹, XIAO Xiang-lin¹, YU Peng-jiu¹, LIU Xiao-feng²(1. The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China; 2. The Affiliated Tumor Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510095, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the effects of itraconazole, voriconazole and caspofungin on the blood concentration of tacrolimus in lung transplant recipients. **METHODS:** 1 038 cases of plasma concentration of tacrolimus for 27 lung transplant recipients were determined by chemiluminescence particles immune detector during 2010—2013. The effects of combined use of antifungal agents on the blood concentration and dose of tacrolimus were analyzed. **RESULTS:** Among 1 038 cases, combined use of antifungal agents was found in 820 cases. When combined with caspofungin ($n=185$), the mean dose of tacrolimus was (3.428 ± 2.529) mg/d; when combined with itraconazole ($n=274$) and voriconazole ($n=361$), the mean doses were (2.252 ± 1.634) mg/d and (1.737 ± 1.375) mg/d; when combined with itraconazole or voriconazole, the dose of tacrolimus decreased by 34.3% and 49.3% respectively, compared with caspofungin. The replacement of antifungal agent could cause the fluctuation of blood concentration of tacrolimus, 27 patients changed antifungal agents 38 times within 1-6 months after lung transplantation. Under the condition of stable dose of tacrolimus, when combined with itraconazole or voriconazole, the blood concentrations of tacrolimus were 102.4% ($P=0.023$) and 62.2% ($P=0.038$), which both were higher than that of tacrolimus when combined with caspofungin. **CONCLUSIONS:** Combined use of different antifungal agents results in the change of blood concentration and dose of tacrolimus. Caspofungin instead of itraconazole or voriconazole leads to a wave of blood concentration of tacrolimus.

KEYWORDS Antifungal agents; Lung transplant recipients; Tacrolimus; Blood concentration

他克莫司是一种23元环状大环内酯结构的新型强效免疫抑制剂, 其药效强度是环孢素A的10~100倍。该药与内源性细胞内受体结合, 形成亲免疫复合物, 可有效抑制T细胞激活和白细胞介素2的产生, 临床常用于肝、肾、肺等器官移植术后免疫排斥反应的治疗^[1-2]。然而, 他克莫司的治疗窗窄, 药动学存在明显的个体化差异, 联用抗真菌药时易出现血药浓度波动。笔者分析了27例肺移植受者术后1 038例次血药浓度监测结果, 考察伊曲康唑、伏立康唑以及卡泊芬净对他克莫司血药浓度的影响。

* 主管药师。研究方向: 治疗药物监测。电话: 020-83062528。
E-mail: singsinger@126.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学。电话: 020-83062527。E-mail: xixili@126.com

1 资料与方法

1.1 资料来源

病例来源于广州医科大学附属第一医院2010—2013年实施肺移植术并使用他克莫司进行免疫抑制治疗的患者, 共27例, 进行了1 038例次他克莫司全血谷浓度监测。患者均为男性, 年龄33~76岁, 平均年龄 (57.27 ± 10.21) 岁, ≥ 55 岁者19例(70.4%); 体质量43~74 kg, 平均体质量 (56.08 ± 7.96) kg; 双肺移植20例(74.1%), 右肺移植2例(7.4%), 左肺移植5例(18.5%); 特发性肺间质性纤维化9例(33.3%), 慢性阻塞性肺疾病18例(66.7%)。其中, 慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并II型呼吸衰竭4例, 慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并I型呼吸衰竭5例, 慢性阻塞性肺疾病失代偿期9例。

1.2 免疫抑制治疗方案

术后常规采用他克莫司+吗替麦考酚酯+甲泼尼龙的三联免疫抑制治疗,他克莫司于肺移植术24 h后开始服用。术后他克莫司的首次剂量为0.05~0.08 mg/(kg·d),3 d后根据他克莫司血药浓度结果调整剂量。

1.3 抗真菌药治疗方案

术后常规采用的抗真菌药物:伊曲康唑(200 mg, q12h)、伏立康唑(100~200 mg, q12h)或卡泊芬净(50 mg, qd)。

1.4 他克莫司血药浓度检测

1.4.1 血样采集。采用再次给药前测定全血谷浓度。患者服用他克莫司第3天开始采血。采血时间为早上8:00服药前,抽静脉血2 ml,置于加有乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝的采血管中待测。

1.4.2 仪器试剂。i2000SR 化学发光微粒子免疫分析仪和试剂盒、他克莫司全血沉淀剂、标准曲线和质控试剂均为美国Abbott公司产品。

1.4.3 测定方法。精确吸取血样(全血)200 μ l置于离心管中,再精确加入200 μ l他克莫司全血沉淀剂,充分涡旋混匀10 s,10 800 r/min 高速离心5 min(离心半径6.0 cm),取上清液置i2000SR 化学发光微粒子免疫分析仪内测定。

1.5 统计学处理

采用SPSS 13.0软件对数据进行统计学处理,检测结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 他克莫司与不同抗真菌药联用时的血药浓度及剂量

1 038 例次他克莫司全血谷浓度检测结果中与抗真菌药联用时的结果有820 例次(79.0%)。其中,联用卡泊芬净185 例次,联用伊曲康唑274 例次,联用伏立康唑361 例次。联用伊曲康唑或伏立康唑较联用卡泊芬净时他克莫司的用药剂量分别降低34.3%和49.3%,见表1。

表1 联用不同抗真菌药对他克莫司血药浓度和用药剂量的影响

Tab 1 Effects of combined use of different antifungal agents on the blood concentration and dose of tacrolimus

联用药物	例次	他克莫司平均血药浓度,ng/ml	他克莫司平均用药剂量,mg/d
卡泊芬净	185	10.129 \pm 6.363	3.428 \pm 2.529
伊曲康唑	274	12.278 \pm 6.344	2.252 \pm 1.634
伏立康唑	361	11.706 \pm 6.659	1.737 \pm 1.375

2.2 更换抗真菌药对患者他克莫司血药浓度的影响

患者在肺移植术后不同时期发生真菌感染风险不同,因此在治疗过程中常需根据患者的临床表现、肝肾功能以及真菌药敏试验等进行抗真菌药的更换。我们采集了抗真菌药更换前后3次他克莫司的平均血药浓度和平均剂量,以比较不同抗真菌药对他克莫司的血药浓度及剂量的影响。27 例患者在肺移植术后的1~6 个月内共出现38 例次的抗真菌药物更换。分析显示,更换抗真菌药可引起他克莫司血药浓度的明显波动。

2.2.1 伊曲康唑与伏立康唑更换对他克莫司血药浓度的影响。伊曲康唑与伏立康唑的药物更换次数有9次,当分别与二者联用时,他克莫司在换药时的3次平均血药浓度值和用药剂量无明显差异,见表2。

2.2.2 伊曲康唑与卡泊芬净更换对他克莫司血药浓度的影响。伊曲康唑与卡泊芬净的药物更换次数有8次,当与伊曲康

表2 伊曲康唑与伏立康唑更换对他克莫司血药浓度的影响($n=9$)

Tab 2 Effects of alternative between itraconazole and voriconazole on the blood concentration of tacrolimus($n=9$)

他克莫司血药浓度,ng/ml		他克莫司剂量,mg/d	
联用伊曲康唑	联用伏立康唑	联用伊曲康唑	联用伏立康唑
12.572 \pm 5.203	14.191 \pm 6.301	2.051 \pm 1.701	1.584 \pm 1.625
$P=0.539$		$P=0.495$	

唑联用时,他克莫司在换药时的3次血药浓度平均值显著大于与卡泊芬净联用时的血药浓度平均值;在用药剂量方面,与伊曲康唑或与卡泊芬净联用时,则他克莫司的剂量差异无统计学意义。因此,在他克莫司用药剂量无明显改变的前提下,联用伊曲康唑比联用卡泊芬净时的他克莫司血药浓度高出约102.4%,见表3。

表3 伊曲康唑与卡泊芬净更换对他克莫司血药浓度的影响($n=8$)

Tab 3 Effects of alternative between itraconazole and caspofungin on the blood concentration of tacrolimus($n=8$)

他克莫司血药浓度,ng/ml		他克莫司剂量,mg/d	
联用伊曲康唑	联用卡泊芬净	联用伊曲康唑	联用卡泊芬净
16.029 \pm 8.613	7.851 \pm 2.804	2.270 \pm 1.668	2.209 \pm 1.523
$P=0.023$		$P=0.940$	

2.2.3 卡泊芬净与伏立康唑更换对他克莫司血药浓度的影响。卡泊芬净与伏立康唑的药物更换次数有21次,当与伏立康唑联用时,他克莫司在换药时的3次血药浓度平均值显著大于与卡泊芬净联用时的血药浓度平均值;在用药剂量方面,与伏立康唑联用时,他克莫司的剂量则小于与卡泊芬净联用时的剂量,二者差异无统计学意义。因此,在他克莫司用药剂量从(4.357 \pm 2.356) mg/d减少为(2.563 \pm 1.780)mg/d的前提下,联用伏立康唑比联用卡泊芬净时的他克莫司血药浓度仍高出约62.2%,见表4。

表4 伏立康唑与卡泊芬净更换对他克莫司血药浓度的影响($n=21$)

Tab 4 Effects of alternative between voriconazole and caspofungin on the blood concentration of tacrolimus($n=21$)

他克莫司血药浓度,ng/ml		他克莫司剂量,mg/d	
联用伏立康唑	联用卡泊芬净	联用伏立康唑	联用卡泊芬净
16.342 \pm 6.192	10.078 \pm 4.141	2.563 \pm 1.780	4.357 \pm 2.356
$P=0.038$		$P=0.120$	

3 讨论

器官移植受者在移植后的早期为避免排斥反应,需服用大量免疫抑制剂,从而导致其免疫力低下,容易并发真菌或细菌感染。特别是肺移植的患者,由于移植肺与外界环境相通,其感染的发生率要明显高于其他脏器移植的患者^[3]。其中曲霉感染是肺移植主要并发症之一,因此联用抗真菌药是肺移植后的标准治疗方案^[3-4]。目前,用于预防及治疗肺移植后感染的抗真菌药有三唑类(伊曲康唑、伏立康唑)和棘白类(卡泊芬净)。临床根据抗真菌药的药动学和药效学特点、患者不同时期的临床特征、肝肾功能情况、病原学及影像学依据进行抗真菌药的更换或调整^[5-6]。

本文统计了27 例肺移植受者的1 038 例次他克莫司血药浓度检测结果,其中有820 例次联用了抗真菌药,联用的抗真菌药包括伊曲康唑、伏立康唑和卡泊芬净。我们的分析结果

显示,与伊曲康唑或伏立康唑联用时,他克莫司的使用剂量为 $(2.252 \pm 1.634)\text{mg/d}$ 和 $(1.737 \pm 1.375)\text{mg/d}$,明显小于与卡泊芬净联用时的用药剂量 $(3.428 \pm 2.529)\text{mg/d}$ 。我们进一步分析了更换抗真菌药对他克莫司血药浓度波动的直接影响。分析显示,820例次联用抗真菌药的他克莫司血药浓度检测结果显示,抗真菌药的更换有38次。对比药物更换前后3次他克莫司血药浓度的平均值显示,当伊曲康唑或伏立康唑换为卡泊芬净时,他克莫司的血药浓度显著下降;而卡泊芬净换为伊曲康唑或伏立康唑时,他克莫司的血药浓度则明显上升。研究显示,联用抗真菌药对他克莫司血药浓度有很大影响。他克莫司主要经肝及胃肠道中细胞色素P₄₅₀(CYP)中的CYP3A代谢,伏立康唑和伊曲康唑是肝CYP抑制剂,可显著抑制他克莫司的代谢,从而提高其血药浓度^[7-9],而卡泊芬净则可降低他克莫司血药浓度^[9]。因此在联用或更换以上抗真菌药时,他克莫司血药浓度出现明显波动。

本文研究对象为肺移植受者,其肝肾功能大多为正常。由于他克莫司的代谢易受到患者肝肾功能的影响,因此,相对于肾移植和肝移植的患者,研究肺移植受者抗真菌药对他克莫司血药浓度的影响更为客观。

综上,联用不同的抗真菌药时,对他克莫司血药浓度的影响各不相同。伏立康唑和伊曲康唑可升高他克莫司血药浓度,适当下调他克莫司的用药剂量,可避免出现肝肾毒性以及高血糖等药物过量反应;而卡泊芬净可降低他克莫司的血药浓度,适当提高他克莫司的用药剂量,可避免出现急性排斥反应。应特别注意的是,当伏立康唑或伊曲康唑与卡泊芬净进行药物更换时,他克莫司血药浓度往往具有较强的波动,此时应密切监测该药的血药浓度,适当调整剂量,以避免不良反应的发生。

参考文献

- [1] Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, *et al.* FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico chemical and biological characteristics[J]. *J Antibiot: Tokyo*, 1987, 40(9): 1 249.
- [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] Burguete SR, Maselli DJ, Fernandez JF, *et al.* Lung transplant infection[J]. *Respirology*, 2013, 18(1): 22.
- [4] Bhaskaran A, Hosseini-Moghaddam SM, Rotstein C, *et al.* Mold infections in lung transplant recipients[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2013, 34(3): 371.
- [5] Avery RK. Antifungal prophylaxis in lung transplantation [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011, 32(6): 717.
- [6] 何文新,姜格宁,丁嘉安,等.肺移植术后早期预防性抗真菌治疗的临床意义[J].*中华结核和呼吸杂志*,2008,31(6):461.
- [7] Kramer MR, 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): 163.
- [8] Zhang S, Pillai VC, Mada SR, *et al.* Effect of voriconazole and other azole antifungal agents on CYP3A activity and metabolism of tacrolimus in human liver microsomes[J]. *Xenobiotica*, 2012, 42(5): 409.
- [9] Sable CA, Nguyen BY, Chodakewitz JA, *et al.* Safety and tolerability of caspofungin acetate in the treatment of fungal infections[J]. *Transpl Infect Dis*, 2002, 4(1): 25.

(收稿日期:2014-05-09 修回日期:2014-06-19)

国家卫生和计划生育委员会召开“十三五”规划编制工作领导小组会议

本刊讯 2014年7月17日,国家卫生和计划生育委员会召开“十三五”规划编制工作领导小组会议,全面部署和推进卫生计生事业发展“十三五”规划编制工作。李斌主任出席会议并讲话。孙志刚副主任主持会议并通报了“十三五”规划编制的前期工作情况和下一步工作安排。会议审议了“十三五”规划前期研究重大课题和重点专项课题。

李斌在讲话中指出,“十三五”时期,我国卫生计生事业面临难得的发展机遇与有利条件,也面临新的形势与挑战。近年来,卫生计生事业在扩大内需、增加就业、促进经济社会发展等方面的作用越来越突出,在国民经济和社会发展中的地位不断提升。2014年上半年国民经济在下行压力较大的情况下,实现总体平稳发展,其中卫生计生发挥了重要促进作用。党的“十八大”提出了2020年“全面建成小康社会”的宏伟目标,要求在“病有所医”上持续取得新进展,实现“人人享有基本医疗卫生服务”,对“十三五”卫生计生事业发展提出了新的更高要求。我们也要看到,当前我国面临多重健康问题挑战,城镇化、老龄化、工业化、全球化快速发展,慢性非传染性疾病负担日趋加重,随着医改步入深水区,一些深层次问题越来越突出的显现出来。要按照国家的统一部署和要求,努力编制好“十三五”规划,引领卫生计生事业科学发展。

李斌要求,要认真把握好编制“十三五”规划的总体要

求。一是强化改革创新意识。要注重规划的战略性和前瞻性,做深做实前期各项专题研究,进一步拓宽国际视野,深化国情认识,深刻分析形势。要注重规划的科学性和可行性,立足当前、谋划长远,不仅要针对当前发展中的突出矛盾和问题,更要紧紧围绕长期性、深层次、战略性的重大问题。要增强规划的权威性和约束力,研究建立保障规划执行的制度机制。要处理好发展与改革的关系,做好卫生计生事业发展“十三五”规划与“十三五”医改规划的衔接。二是正确处理好政府与市场的关系。要坚持政府主导与市场机制相结合,确保基本医疗卫生的公益性和群众的基本服务需求。同时,大力发挥市场机制的作用,满足群众多层次、多元化的服务需求。三是准确把握“全面建成小康社会”的目标要求,科学设定规划的目标指标,并确保主要指标能够落地。四是坚持开放民主编制规划,发挥有关科研机构和专家的作用,问需于民、问计于民,使规划编制过程成为汇聚智慧、协调利益、形成共识的过程。

李斌强调,委内各司局和各有关单位要高度重视,密切合作,共同做好“十三五”规划编制工作。要按照会议要求,进一步完善前期研究重大课题和重点专项课题的设计,组织开展好课题研究工作。要倒排时间,抓紧实施,保证规划编制的整体进度。