

移植术后应用他克莫司致不良反应的相关因素分析

杜瑜^{1*},王森²,王政¹,欧阳华^{1#}(1.厦门大学附属中山医院药学部,福建厦门 361004;2.厦门大学附属中山医院呼吸内科,福建厦门 361004)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)11-1504-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.11.22

摘要 目的:了解移植术后应用免疫抑制他克莫司致不良反应(ADR)发生的特点及相关因素,为临床安全应用他克莫司提供参考。方法:分别以“他克莫司”“FK506”“普乐可复”“不良反应”“移植”组合关键词,检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库以及维普数据库中收录的他克莫司致ADR文献29篇,共46例病例,并进行统计、分析。结果:移植术后应用他克莫司所导致的ADR,可能与患者的性别、年龄、给药途径与剂量、治疗阶段、移植类型、血药浓度、合并用药等多个因素相关。结论:为减少移植术后他克莫司ADR的发生,临床应综合考虑患者非遗传因素(年龄、给药途径与剂量、治疗阶段等)和遗传因素的影响,制订个体化给药方案,确保其安全、合理应用。

关键词 他克莫司;不良反应;移植

Evaluation of Related Factors on Adverse Reactions Induced by Tacrolimus after Transplantation in Chinese Population

DU Yu¹, WANG Miao², WANG Zheng¹, OU Yang-hua¹ (1. Dept. of Pharmacy, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Fujian Xiamen 361004, China; 2. Dept. of Respiratory, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Fujian Xiamen 361004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the characteristics and related factors of adverse drug reaction (ADR) induced by tacrolimus after transplantation, and provide reference for the clinical application of tacrolimus. METHODS: In total of 29 literatures including 46 cases ADR induced by tacrolimus were statistically analyzed, which were from CNKI database, Wanfang database and VIP database with the combination keyword of “Tacrolimus”, “FK506”, “Prograf”, “ADR” and “transplantation”. RESULTS: The incidence of ADR was related to the age and sex of patients, dosage of administration, stages of treatment, types of transplantation, plasma concentration and combination therapy, etc. CONCLUSIONS: In order to reduce the incidence of ADR of tacrolimus after liver transplantation, non genetic factors (age, dosage, treatment stage, etc.) and genetic factors should be taken into consideration to set individualized dosage regimen to ensure its safe and reasonable application.

KEYWORDS Tacrolimus; Adverse drug reaction; Transplantation

他克莫司(Tacrolimus, FK506, 商品名:普乐可复)为一种强效的免疫抑制剂,1998年被批准在我国临床应用。目前广泛用于预防实体器官移植及骨髓移植后的排异反应。由于该药治疗窗狭窄,自临床应用以来,其药品不良反应(ADR)报道较多,但尚缺乏对其致ADR相关因素的综合评价。本文拟对国内他克莫司用于移植术后抗排异治疗中导致ADR的特点及相关因素进行分析,以期为临床安全应用他克莫司提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

分别以“他克莫司”“FK506”“普乐可复”“不良反应”“移植”组合关键词,检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库以及维普数据库中收录的他克莫司致ADR文献,下载原文。剔除对ADR的相关信息描述过于简单的文献,共收集到符合要求文献29篇,共计46例病例。

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0592-2993022。E-mail:duyuxm@126.com

通信作者:主任药师,副教授。研究方向:临床药学。电话:0592-2993020。E-mail:oyh820@126.com

1.2 方法

采用Excel软件建立数据表,记录患者性别、年龄、给药途径与剂量、治疗阶段、移植类型、血药浓度、合并用药等有效信息,逐一输入数据表,然后进行统计、分析。

2 结果

2.1 患者的一般情况

46例ADR病例中,男性29例(占63.04%),女性17例(占36.96%),男、女比例接近2:1。年龄最小为2岁4个月,最大者为62岁,平均年龄为37.9岁。他克莫司致ADR患者的性别与年龄分布见表1。

2.2 引发ADR的给药途径与剂量

文献报道移植术后应用他克莫司的给药途径有口服、胃管注入和静脉滴注3种方式。46例ADR病例中5例未记载给药途径,有记载给药途径的41例ADR病例见表2。至于给药剂量,发生ADR时他克莫司给药剂量差异较大,从2~28 mg不等。

2.3 不同移植类型致ADR分布

发生ADR患者的移植类型以肾移植最多,有25例(占

54.3%),其次为肝移植13例(占28.3%),造血干细胞移植6例(占13.0%),以及脾移植、肺移植各1例。不同移植类型应用他克莫司致ADR类型分布见表3。

表1 他克莫司致ADR患者的性别与年龄分布

Tab 1 Distribution of gender and age in ADR patients induced by tacrolimus

年龄,岁	性别		合计,例	构成比,%
	男性,例	女性,例		
≤18	2	3	5	10.87
19~49	26	13	39	84.78
≥60	1	1	2	4.34
合计,例	29	17	46	
构成比,%	63.04	36.96		100

表2 引发ADR的给药途径分布

Tab 2 Distribution of administration route of ADR induced by tacrolimus

项目	给药途径	例数
1种给药途径	口服	32
	静脉滴注	4
2种给药途径	口服+静脉滴注	2
	口服+胃管注入	2
	静脉滴注+胃管注入	1

表3 不同移植类型用药致ADR分布

Tab 3 Distribution of ADR type induced by different transplant type

移植类型	ADR类型(例数)
肾移植	高钾血症(7)、神经毒性(6)、肝功能损害(4)、肾功能损害(3)、糖尿病(2)、造血功能异常(2)、肥厚型心肌病(1)
肝移植	神经毒性(9)、肾功能损害(1)、免疫抑制过度(1)、肝功能损害(1)、胃肠功能异常(1)
造血干细胞移植	神经毒性(6)
脾移植	造血功能异常(1)
肺移植	溶血性尿毒症综合征(1)

2.4 ADR出现与治疗阶段、血药浓度的关系

他克莫司因治疗指数低,服用该药时应常规进行血药浓度监测,而且不同的治疗阶段目标谷浓度不同。本次收集的46例ADR病例中,未记载患者发生ADR时的血药浓度有12例,故按不同的治疗阶段统计出有记录的34例ADR病例血药浓度的情况。术后不同时间他克莫司血药浓度与ADR发生的关系见表4。

表4 术后不同时间他克莫司血药浓度与ADR的关系

Tab 4 Relationship with ADR and blood concentration of tacrolimus at different time after operation

术后时间,月	他克莫司血药浓度,ng/ml	ADR例数	构成比,%
<1	>15	4	11.76
	≤15	8	23.53
2~3	>11	8	23.53
	≤11	3	8.82
>3	>8	10	29.41
	≤8	1	2.94

2.5 ADR出现与合并用药的关系

在46例ADR病例中,有5例ADR的发生可能与合并用药有关。涉及可能的药物分别有抗菌药物3例:伏立康唑、氟康唑、阿奇霉素;心血管系统药物1例:尼卡地平;护肝药1例:五酯胶囊。5例ADR病例中,除阿奇霉素外,其余4种药物与他

克莫司合用后均导致其血药浓度的升高。

3 讨论

3.1 性别与年龄

由表1可知,患者男、女比例接近2:1,男性显著多于女性。虽尚未见文献报道性别与他克莫司ADR发生的明确关系,但有研究讨论了他克莫司血药浓度与性别的关系。周金生等^[1]研究发现,各个年龄层次的男性患者术后他克莫司全血浓度均高于女性。国外一项研究亦显示,术后他克莫司的药时的线下面积(AUC)男性显著高于女性^[2]。这种性别的差异很可能是因为男、女患者一些身体构造和生理状况的差别造成的,例如体质量的差异、血红蛋白浓度、肝药酶表达水平以及性激素的不同等。同等条件下,高水平的血药浓度意味较高的ADR发生风险。但以上两项研究样本较小,结论有待进一步验证。

此次调查从年龄层次看,他克莫司致ADR以中青年人为主,未成年人和老年人较少。由于无法获知全国各个年龄层次实际使用他克莫司的总人数,因此尚不能说明在中青年人群中发生率最高。Kim JS等^[3]研究指出,在未成年人中他克莫司的血药浓度与年龄成负相关。而在成年人中,年龄不影响他克莫司的药动学^[4]。所以,年龄影响他克莫司的浓度可能在儿童中更明显,提示患儿移植患者使用他克莫司时,更应警惕ADR的发生。

3.2 给药途径与剂量

引发ADR的给药途径绝大多数是口服给药,静脉滴注和胃管注入则较少。这与口服给药为他克莫司的主要给药途径有关,而静脉滴注和胃管注入需在特定条件下选用,故他克莫司ADR的发生与给药途径的选用无特殊关联。临床工作中发现,免疫抑制剂的给药剂量一直是个复杂和难以解决的问题,要使患者血中他克莫司的浓度达到靶浓度且不产生ADR,其个体用量剂量差异很大。研究结果显示,不同个体在口服相同剂量的他克莫司后血药浓度可相差10倍以上^[5]。目前,临床仅仅根据患者的体质量计算他克莫司初始给药剂量,极易导致ADR的发生,而后期根据血药浓度调整维持剂量时,往往ADR已经发生。所以,应考虑从分子水平的基因分型寻找单个基因与他克莫司血药浓度/剂量比的关系,以此来确定移植患者个体化给药剂量更为合理^[6]。

3.3 移植类型

由表2可知,神经毒性在肝、肾移植及造血干细胞移植中发生率均较高,肝移植类型中相对更多。据国外文献资料显示,脏器移植后神经系统并发症的发生率为8%~47%,脏器移植后3个月以内并发症最为常见。其中肝移植70%发生在术后2周左右。到目前为止,他克莫司神经毒性的机制还不甚清楚,研究资料分析可能的原因有^[7]:神经钙蛋白进一步抑制的结果;他克莫司应用剂量和药物浓度的影响,特别是脑脊液中的药物浓度;移植术前脏器功能下降产生有毒物质对中枢损害;术中低灌注、电解质紊乱以及血液动力学改变等诱发脏器功能障碍后对脑组织损害等。肝脏和肾脏均是人体的重要脏器,其功能的改变易导致神经毒性的发生。

除了神经毒性,高血钾症也是本次调查结果中高发ADR之一,且均发生于肾移植患者,两者之间具有一定的关联性。其原因可能是在移植术前,由于肾功能不全致排钾功能减弱,而他克莫司在调节血钾机制上能够使K⁺的回收增加,双重作用下使得高血钾症发生率变高。

3.4 治疗阶段与血药浓度

《中华人民共和国药典·临床用药须知》(2010年版)指出,体内他克莫司安全血药浓度因术后时间不同而各异,建议^[8]:移植后第1个月,目标浓度为10~15 ng/ml;第2、3个月,目标浓度为7~11 ng/ml;3个月以后,目标浓度为5~8 ng/ml,并且维持在该水平。从表4统计结果看,总体呈现血药浓度越高,发生ADR几率越高的趋势。与Böttiger Y等^[9]的研究结果相符合。但是,表4显示在移植术后不同阶段均出现合理血药浓度高限之下发生ADR的情况,尤其是术后第1个月,合理血药浓度范围内的ADR发生例数超过高于血药浓度范围的例数。说明血药浓度与他克莫司ADR有关联性,但不一定呈正相关。

大量文献资料证明,移植术后早期可能是他克莫司ADR高发阶段。其主要原因可能是患者移植术后初期,机体内环境的不稳定,较大程度影响药物的药动学和药效学。同时,现阶段他克莫司个体化的起始给药剂量的确定还难以实现,导致起始给药剂量不一定达到治疗靶值且能有效避免ADR发生。而本次调查结果却显示他克莫司在术后各个时期发生ADR的几率无明显差异,可能与收集的样本量偏少有关。

3.5 基因多态性

他克莫司血药浓度虽能作为疗效和安全性判断的参考指标,但其具有明显的滞后性,不能有效预测个体给药剂量,导致其不能在治疗初期指导个体预防ADR的发生。近年来,随着对他克莫司作用机制的分子生物学研究的深入,认为细胞色素P₄₅₀酶(CYP)3A4和CYP3A5的遗传多态性是影响他克莫司疗效和ADR的重要因素^[10]。侯明明等^[11-12]研究发现,CYP3A4*1/*1型组ADR发生率显著高于*1/*18B型组和*18B/*18B;CYP3A5*3/*3型组ADR发生率显著高于*1/*3型组*1/*1型组,而且两项研究还分别指出他克莫司的某些ADR与特定的基因型有一定关联性。更多的ADR与基因型的关系还在进一步的研究中。

遗憾的是,本次收集的文献病例中无一例患者在使用他克莫司前进行基因型检测。所以,要合理使用他克莫司,除需进行常规治疗药物监测外,还要深入探索药物基因组学在理想的免疫抑制治疗(疗效最大化和毒性最小化)中的作用,变被动的监测为主动的预测,有效降低移植术后ADR的发生率,进一步提高移植的存活率。

3.6 合并用药

临床上应用免疫抑制剂的移植患者不同程度地伴有细菌感染、真菌感染、高血压、高血糖等疾病,常需要联合用药。而他克莫司药动学特征显示其主要经肝脏CYP3A4和CYP3A5代谢;同时,它也是P-糖蛋白的底物,因此许多药物可与其发生相互作用。从怀疑的5种药物看,除阿奇霉素外,其余的4种药物均对CYP酶系统有不同程度的抑制作用,能引起他克莫司血药浓度的升高。其中需要特别注意的是五酯胶囊,它来源于植物的提取物,也能够抑制肝脏及肠道的药物代谢酶活性。与之类似的植物提取物有葡萄柚汁、大黄蘘蕪类、黄连素等,临床合并上述物质时,应加强监测。体外试验证明,14元环的大环内酯类抗生素对CYP是有影响的,与他克莫司合

用能增加其血药浓度,同时会导致急性肾功能损害。而阿奇霉素是15元环的大环内酯类,不能诱导或激活CYP系统,理论上使用起来相对安全,但与他克莫司合用时仍可能导致ADR的发生。

参考文献

- [1] 周金生,冯少青,陈元俊.初步探讨他克莫司(FK506)对肝移植受者的治疗窗浓度及其与年龄、性别的关系[J].药学与临床研究,2008,16(2):137.
- [2] Velicković-Radovanović RL, Mikov M, Paunović G, et al. Gender differences in pharmacokinetics of tacrolimus and their clinical significance in kidney transplant recipients [J]. *Gen Med*, 2011, 8(1):231.
- [3] Kim JS, Aviles DH, Silverstein DM, et al. Effect of age, ethnicity, and glucocorticoid use on tacrolimus pharmacokinetics in pediatric renal transplant patients[J]. *Pediatr Transplant*, 2005, 9(2):162.
- [4] Miura M, Satoh S, Kagaya H, et al. Impact of age on dose-adjusted pharmacokinetics of tacrolimus, mycophenolic acid and prednisolone 1 month after renal transplantation[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(10):1047.
- [5] 朱琳,宋洪涛,王庆华,等.CYP3A4*18B和CYP3A5*3基因多态性对肾移植患者他克莫司剂量及浓度的影响[J].药学学报,2012,47(7):878.
- [6] Provenzani A, Santeusano A, Mathis E, et al. Pharmacogenetic considerations for optimizing tacrolimus dosing in liver and kidney transplant patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(48):9156.
- [7] 周逸鸣,崔尧元,吕迁洲.脏器移植后应用他克莫司引起的高血压以及神经系统并发症[J].中国临床药学杂志,2003,12(2):108.
- [8] 国家药典委员会.中华人民共和国药典·临床用药须知[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2011:1128.
- [9] Böttiger Y, Tydén G, Säwe J, et al. Tacrolimus whole blood concentrations correlate closely to side-effects in renal transplant recipients[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1999, 48(3):445.
- [10] Wang J. CYP3A polymorphisms and immunosuppressive drugs in solid-organ transplantation[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2009, 9(4):383.
- [11] 侯明明,侯颖,宋洪涛,等.肾移植患者CYP3A4基因多态性对他克莫司疗效和不良反应的影响[J].中国药房,2010,21(26):2427.
- [12] 侯明明,宋洪涛,王庆华,等.肾移植患者CYP3A5*3基因多态性对他克莫司血药浓度/剂量比和疗效的影响[J].中国医院药学杂志,2010,30(4):313.

(收稿日期:2014-09-20 修回日期:2014-12-01)

(编辑:李劲)

《中国药房》杂志——《中国科学引文数据库》(CSCD)源期刊,欢迎投稿、订阅