

他克莫司药物浓度测定异常数据原因分析

方崇波(宁波市医疗中心李惠利医院, 浙江 宁波 315040)

摘要:目的 探究器官移植患者应用他克莫司治疗后异常血药浓度产生的原因。方法 对本院 1947 例次血药浓度进行监测,并对检测结果进行分析。结果 正常范围内有 1 296 例次,占 66.6%,低于下限的有 382 例次,占 19.6%,高于上限的有 269 例次,占 13.8%。结论 多种原因引起血药浓度的变动,因此必须对检测结果提供合理解释,确保临床科学化个体给药,提高治疗水平。

关键词:他克莫司;血药浓度;器官移植;分析

中图分类号:R969.11

文献标识码:B

文章编号:1007-7693(2009)03-0257-02

Analysis of Abnormal Data of Tacrolimus Concentration in blood

FANG Chongbo(Ningbo Medical Centre Li Hui-li Hospital, Ningbo 315040, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the reasons of abnormal tacrolimus concentration on organ transplant. **METHODS** Tacrolimus concentration in blood was determined and date of concentration was analyzed according to clinical experience of American university of pittsburgh. **RESULTS** There were 1 296 cases (66.6%) in normal range group, 382 cases (19.6%) below minimum group and 269 cases (13.8%) over maximum group. **CONCLUSION** There are many reasons which can fluctuate drug. We must provided reasonable explanation on results, what can help individual administration.

KEY WORDS: tacrolimus; plasma drug concentration; organ transplant; analysis

他克莫司(FK506)是一种器官移植用的免疫抑制剂,其抗排异作用是环孢素 A 的 10~100 倍^[1]。与环孢素一样,为确保免疫抑制剂的使用安全和避免移植器官的排异作用,在服用他克莫司期间必须监测其血中的药物浓度。过高的药物浓度不但会增加对患者的毒副作用,同时也会增加患者在使用免疫抑制剂上的经济支出,而且过度免疫抑制也容易引起继发感染。过低的药物浓度又常常会引起移植器官的排异反应,影响患者的生存质量。因此,在服用他克莫司期间必须监测药物浓度,对患者实行个体给药。本研究对我院 192 例肝肾移植患者术后 1947 例次的 FK506 药物浓度的异常数据进行分析,以求达到个体化合理给药的目的,并且对实践工作中与给药剂量无关而出现的异常波动数据进行原因分析,为临床提供参考依据,避免不必要的药物剂量调整。

1 资料来源

病例资料来源于 2005 年 11 月至 2007 年 11 月门诊或住院病例,共计 192 例患者 1947 例次监测,年龄 22~71 岁(平均 46.6 岁),体重 48~62 kg(平均 51.2 kg),其中男性 177 例,女性 15 例;肝移植患者 165 例,其中男性 150 例,女性 15 例;肾移植患者 27 例,均为男性。

2 材料与方法

2.1 材料

清晨给药前取静脉血 2.0 mL,置 EDTA 抗凝管中,摇匀待测。

2.2 仪器及试剂

IMX(abbott 公司)、MS1 minishaker(广州 IKA 公司)、冷冻高速离心机 GL-16G-II(上海安亭科学仪器厂)他克莫司试剂盒、质控标准盒、MODE 1 试剂盒、全血处理液均由美国 Abbott 公司提供。

2.3 血样处理

取抗凝全血 200 μ L 置 1 mL 尖底离心管中,加入全血处理液 200 μ L,震荡混匀 30 s, 12 000 $r \cdot \min^{-1}$ 高速离心 10 min,将上清液倾倒入配套反应杯。同法处理 MODE1 试液和高、中、低 3 个质控血样。

2.4 测定方法

采用微粒子酶免疫分析方法(MEIA),将含有上清液的各反应杯放入 IMX 转盘中,注意 MODE1 的反应杯必须放在 1 号位置,放入标准试剂盒,开始测定,等待检测结果。

3 结果

3.1 根据美国匹兹堡推荐的有效浓度标准及临床实际经验将药物浓度分为 4 组:移植后 1 个月内组($10 \sim 15 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$);1~3 个月组($7 \sim 10 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$);3 个月~1 年组($5 \sim 10 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$);1 年以上组($3 \sim 5 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)。现将 1947 例次血药浓度监测结果根据标准进行分组,结果见表 1。

作者简介:方崇波,男,硕士,副主任药师 Tel:(0574)87018814

E-mail:fcbgyb@126.com

表 1 1947 例次血药浓度监测结果

Tab 1 Results of determination of drug concentration in blood in 1947 cases

组别	参考浓度/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	监测例数	监测结果		
			正常/%	低于下限/%	高于上限/%
1 个月内组	10 ~ 15	189	59(31.2)	21(11.1)	109(57.7)
1 ~ 3 个月组	7 ~ 10	554	305(55.1)	194(35.0)	55(9.9)
3 个月 ~ 1 年组	5 ~ 10	757	552(72.9)	136(18.0)	69(9.1)
1 年以上组	3 ~ 5	447	380(85.0)	31(6.9)	36(8.1)
总计		1 947	1 296(66.6)	382(19.6)	269(13.8)

从上表数据可以看出 1 个月内的正常药物浓度占 31.2%, 随着移植时间的延长正常浓度所占的百分比也稳定增长, 至移植 1 年以上的, 正常浓度占 85.0%, 这可能跟移植后移植物的功能逐步恢复正常有关。另外, 1 个月内组的高于正常值的浓度所占比例较大为 57.7%, 这可能跟患者的肝肾功能未恢复正常以及临床为确保移植成功防止排异从而加大用药剂量有关。

3.2 异常浓度原因分析

从表中可以看出, 监测结果中异常药物浓度占相当比例, 这些异常浓度中有些是由于给药剂量偏高或偏低引起的, 但也有些患者在给药剂量不变的情况下出现了药物浓度的异常, 如有些患者原血药浓度在正常范围, 给药剂量并未调整, 但监测后血药浓度却发生偏低或偏高的现象。为给患者一个合理的解释, 作者通过和患者的交流以及工作中的经验总结, 分析可能存在以下几个方面的原因。

3.2.1 患者的依从性 监测药物浓度的方法是测定他克莫司的谷浓度, 因此必须在服用下一次剂量前抽血监测, 但有些患者因为路途遥远, 还有门诊就诊时间的限制, 使得患者抽血时间不能固定, 提前或推后都会对测定的结果造成偏差。另外, 患者服用药物时间的随意性也会造成结果偏差。因此, 笔者建议这些患者事先准时抽血, 对于路途远的患者, 则建议当地抽血后再送检。

3.2.2 合用药物 移植患者一般都有很多种合用药物, 合用药物的增减也会造成药物浓度的异常, 如患者俞某, 肝移植术后 1 年, 经医生推荐使用保肝药物五酯胶囊, 结果 1 周后监测, 药物浓度升至 $30 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; 患者袁某, 肾移植术后 2 年, 情况比较稳定, 地尔硫卓从 2 粒 1 次减到 1 粒 1 次, 结果 1 个月药物浓度从正常值跌到下限以下。这些合用药物都会对肝药酶起作用, 如五酯胶囊中的五味子, 对肝药酶 CYP450 3A 具有强大的抑制作用, 而 CYP450 3A 则刚好是他克莫司的代谢酶, 服用五酯胶囊后会引引起他克莫司药动学的改变^[2], 因此它的增减都会引起他克莫司药物浓度的异常。对此, 笔者建议患

者在服用这类药物时注意减量。

3.2.3 血容积的改变 患者鲍某, 肾移植术后 3 年, 一直以来药物浓度控制较好, 某次发现一直正常的药物浓度从 $3.2 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 跌到 $2.2 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 经与患者交流后发现患者在来院前喝了大约 1 000 mL 的开水, 喝水量比平时多, 因此笔者建议患者下次再监测, 结果药物浓度又恢复到正常范围, 可见药物浓度监测前, 患者由于喝水改变了血容积, 引起药物浓度的稀释, 从而使监测结果偏低。因此, 建议这类患者应该保持良好的生活习惯, 注意生活习惯和饮食习惯对药物浓度的影响, 有文献报道进食会引起药物浓度的波动^[3]。

3.2.4 监测方法的影响 由于 MEIA 采用免疫方法, 因此专一性不够强, 容易对代谢物等起免疫反应, 从而使得监测结果偏高。其次, 由于他克莫司试剂必须低温保存, 而检测条件又必须在 35°C 左右, 因此多次检测容易使他克莫司试剂的不断受热, 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, 检测后反而低于下限的原因。

综上所述, 他克莫司血药浓度检测异常受很多因素干扰, 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、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, 避免临床医生根据单纯的实验检测数据进行不必要的剂量调整。临床医生应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调整, 确保临床个体化合理用药, 提高治疗水平。

REFERENCES

[1] HE Z. Tacrolimus use in clinic and it's adverse reactions[J]. Hebei Med J(河北医药), 2007, 29(3): 261-262.
[2] WU X C, XIN H W, LI Q, et al. Evaluation of drug interaction of tacrolimus with Wuzhi capsules[J]. Chin New Drugs J(中国新药杂志), 2007, 16(8): 647-650.
[3] ZHOU Y H, SHI L, TANG J B. Factors of effects on tacrolimus concentration in blood[J]. J China Pharm(中国药房), 2005, 16(24): 1909-1911.

收稿日期: 2008-07-30