

## 他克莫司在心脏移植患者体内的临床药动学

文爱东<sup>1</sup>, 蔡振杰<sup>2</sup>, 李彤<sup>2</sup>, 赵磊<sup>1</sup>, 王晓武<sup>2</sup>, 杨光<sup>2</sup>

(第四军医大学西京医院: 1. 药剂科, 2. 心血管外科中心, 陕西 西安 710033)

**摘要:** 目的: 了解他克莫司在心脏移植患者体内的药代动力学特征, 为患者实施用药的个体化。方法: 采集 4 例心脏移植患者稳态时一个用药间隔( $\tau$ )内 9 个不同时间点血样, 以微粒子酶标免疫分析法(MEIA)测定全血中他克莫司的浓度, 计算他克莫司在个体患者体内的药动学参数, 并以此参数为依据实施用药的个体化。以他克莫司谷浓度结合患者临床疗效及不良反应的情况, 总结他克莫司在心脏移植术后的治疗窗。结果: 患者口服他克莫司(4~5 mg/8 h)后, 其体内处置为一室开放模型, 平均药动学参数  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{1/2ke}$  和 AUC 依次为  $1.2 \pm 0.4$  h,  $29 \pm 7$  mg  $\cdot$  L<sup>-1</sup>,  $7.6 \pm 1.2$  h 和  $275 \pm 108$  mg  $\cdot$  h<sup>-1</sup>  $\cdot$  L<sup>-1</sup>。术后 1 年来他克莫司谷浓度控制在 25~5 mg  $\cdot$  L<sup>-1</sup>, 患者未出现严重的排斥或中毒反应。结论: 他克莫司药动学的个体差异较大, 应加强全血谷浓度监测, 确保用药的安全有效。他克莫司在心脏移植的治疗窗(谷浓度)为: 0~1 个月 15~20 mg  $\cdot$  L<sup>-1</sup>, 1~3 个月 10~15 mg  $\cdot$  L<sup>-1</sup>, 3~6 个月 8~12 mg  $\cdot$  L<sup>-1</sup>, 6 个月 5~8 mg  $\cdot$  L<sup>-1</sup>, 此浓度范围即可有满意的免疫抑制效果, 又可减少他克莫司不良反应。

**关键词:** 他克莫司; 药代动力学; 心脏移植; 合理用药

中图分类号: R 969.1

文献标识码: A

文章编号: 1009-7236(2002)02-0139-04

## Clinical pharmacokinetics of Tacrolimus in heart transplantation recipients

WEN Ai-dong<sup>1</sup>, CAI Zhen-jie<sup>2</sup>, LI Tong<sup>2</sup>, ZHAO Lei<sup>1</sup>, WANG Xiao-wu<sup>2</sup>, YANG Guang<sup>2</sup>

(1. Department of Pharmacy, 2. Center of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, Fourth military medical university, Xi'an Shaanxi 710033, China)

**Abstract:** **AIM:** To investigate the clinical pharmacokinetics of tacrolimus in heart transplantation recipients and to provide gist for clinical individual dosage. **METHODS:** When level of tacrolimus was in a steady state, the whole blood samples of the 4 heart transplant recipients were collected for 9 times in scheduled time during a  $\tau$ . The whole blood concentrations of tacrolimus were analyzed by microparticle enzyme immunoassay (MEIA) before and after the administration of the medicine, the concentration-time data was fitted with the computer software package PKBP-N 1, and the parameters of pharmacokinetics were calculated. The patients were given individual medication of tacrolimus according to the parameters of pharmacokinetics. The treatment window of tacrolimus was concluded by clinical curative effect and adverse drug reaction (ADR) of the patients. **RESULTS:** Compartmental analysis yielded a one-compartment open model in the steady state after oral administration of tacrolimus 4~5 mg/8 h. The mean pharmacokinetics parameters of tacrolimus were as follows: the  $T_{max}$  =  $1.2 \pm 0.4$  h,  $C_{max}$  =  $29 \pm 7$  mg  $\cdot$  L<sup>-1</sup>,  $t_{1/2Ke}$  =  $7.6 \pm 1.2$  h, AUC =  $275 \pm 108$  mg  $\cdot$  h<sup>-1</sup>  $\cdot$  L<sup>-1</sup>, respectively. The heart rejection and ADR of tacrolimus did not occur in 1 year after the operation when tacrolimus whole blood trough concentration was 25~5 mg  $\cdot$  L<sup>-1</sup>. **CONCLUSION:** The pharmacokinetics of tacrolimus was highly variable among patients. The whole blood trough concentration of tacrolimus should be monitored to ensure safety and efficacy. The range of therapeutic window trough levels of tacrolimus

after the transplantation. This range of therapeutic window of tacrolimus was ideal for heart transplant recipients with less rejection and ADR.

**Key words:** Tacrolimus ; pharmacokinetics; heart transplantation; rational drug-use

他克莫司(FK506)是一种由土壤放线菌中分离出的大环内酯类抗生素,具有脂溶性强,口服生物利用度个体差异大(5%到67%,平均为20%),治疗指数较窄( $5 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ),药理作用强的特点,其免疫抑制作用是环孢霉素A的10至100倍<sup>[1]</sup>,体内作用机制是与细胞内FKBP-12蛋白结合,阻断T细胞活化基因的转录,同时阻止T淋巴细胞信号的转导途径,对B细胞的活化有潜在的抑制作用<sup>[2]</sup>,在临床的应用使移植器官的存活率大大提高,尤其提高了移植小肠存活率<sup>[3]</sup>。近2年来,我院陆续进行了6例心脏移植术<sup>[4]</sup>,术后的免疫抑制治疗采用了他克莫司、霉酚酸酯(MMF)和甲基强地松龙新三联法,因国内外有关他克莫司在心脏移植患者体内药动学的文献报道较少,为防止排斥反应和免疫抑制过度而引发的感染及药物中毒,确保临床他克莫司应用的安全有效和经济可控,我们研究了他克莫司在4例心脏移植患者体内的药代动力学特征,并以此对患者实施个体化用药,迄今患者未出现严重的排斥反应和中毒反应。

## 1 对象和方法

1.1 研究对象 临床同种原位心脏移植患者4例,均为男性,年龄21~42( $29 \pm 9$ )岁,体重61~70( $66 \pm 4$ )kg,肝、肾功能基本正常。术前均为内科常规治疗无效的晚期心脏病患者,经改善心功能及全身症状后在全麻体外循环下实施同种原位心脏移植术。

1.2 主要用药情况 术后早期(急排期)口服他克莫司4~5 mg/8 h(06 30, 14 30, 22 30),以后口服他克莫司4~6 mg/12 h(09 30, 21 30),MMF口服1 g/12 h,个体药代动力学测验在早期他克莫司全血浓度趋于稳态后进行。

1.3 标本采集 在早06 30服药前及服药后的30, 60, 90, 120, 180, 240, 360和480 min分别抽取患者静脉全血2ml,置于EDTA抗凝试管中密封,4℃冰箱保存待测。

1.4 测定仪器及方法 所有采集的标本均在24h内用微粒子酶标免疫分析仪(microparticle enzyme immunoassay, MEIA; Abbott Laboratories, Diagnostics Division, USA)及其进口他克莫司单克隆抗

$\mu\text{l}$ ,精密加入蛋白沉淀剂150  $\mu\text{l}$ ,混旋1 min,离心10 min(10000 r/min),取上清液180  $\mu\text{l}$ 加入样品池上机测定。该方法的标准曲线范围为0~30  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,标准曲线回归方程为: $C = 33.54871 - 0.1006 A$ (C为浓度,A为实测比率,相关系数 $r = 0.97$ ),测定值的批间和批内变异系数小于5%。测定采用Mode 1方式,样品测定时随机加入不同浓度的标准他克莫司全血质控品。

1.5 数据处理 采用PKBP-N1药代动力学程序包对他克莫司全血浓度-时间数值进行房室模型拟合,比较各房室模型的赤池信息判据(AIC值),以AIC值最小,拟合相关系数最大为标准,选择最佳模型,并对所选模型的药代动力学参数进行计算。

## 2 结果

2.1 血药浓度 他克莫司在心脏移植患者体内的全血浓度-时间数据测定结果见图1,平均最高血药浓度为40.6  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,平均最低血药浓度为13.8  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,他克莫司的全血浓度波动差值为26.4  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

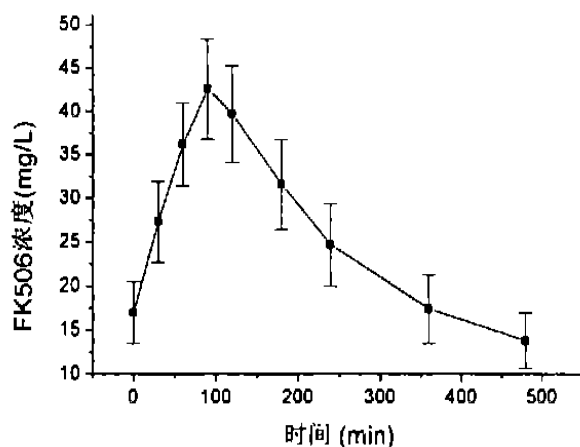


图1 他克莫司全血浓度-时间曲线(稳态下口服4~5 mg/8 h)

2.2 药代动力学 以PKBP-N1药代动力学程序包对他克莫司全血浓度-时间测定数据进行拟合,判断他克莫司药代动力学最佳房室模型,以梯形法求得他克莫司全血药时曲线下面积AUC,以他克莫司

和达峰时间  $T_{\max}$  采用实测值, 口服清除率  $CL/F$  以口服剂量/ $AUC$  计算, 表观分布容积  $V_d/F$  以口服剂量/ $(AUC_0 - /K)$  计算。结果表明: 他克莫司在心脏移植患者体内的药代动力学过程符合一级消除

速率的一室开放模型, 拟合值与实测值符合方程:  $C_{cal} = 1.004C_{obs} - 0.1355$ ,  $r = 0.993$  ( $C_{cal}$  为拟合值,  $C_{obs}$  为实测值)。计算所得的药代动力学参数结果见表 1。

表 1 他克莫司在心脏移植患者体内药动学参数 ( $n = 4, \bar{x} \pm s$ , 口服剂量  $4 \sim 5 \text{ mg}/8 \text{ h}$ )

| $t_{1/2ka}(\text{h})$ | $t_{1/2ke}(\text{h})$ | $V_d/F(\text{L}/\text{kg})$ | $T_{\max}(\text{h})$ | $C_{\max}(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$ | $CL/F(\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1})$ | $AUC(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1})$ |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|----------------------|---|---|--|
| $1.2 \pm 0.5$         | $7.6 \pm 1.2$         | $1.9 \pm 0.3$               | $1.2 \pm 0.4$        | $29 \pm 7$                                | $0.19 \pm 0.06$   | $275 \pm 108$  |

2.3 临床药效及不良反应 因 FK506 的全血谷浓度始终维持在较高的水平(急排期内:  $15 \sim 25 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 1 个月后:  $15 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 4 例患者均未出现明显的急性或慢性排异反应, 也未出现明显的感染或肾功能损伤, 但 3 例患者在术后早期出现不同程度的血糖紊乱、肢体震颤及血管性头痛的现象, 当 FK506 全血谷浓度降低后, 上述症状逐渐消失, 目前 4 例患者的各项生理指标均已恢复正常, 生活质量良好。

### 3 讨论

3.1 对临床上常规治疗方法无效的晚期或进展期心脏病患者心脏移植术是唯一可行的治疗方法, 目前国内开展心脏移植术不多, 与国外尚有一定的差距, 其中成熟的个体化应用免疫抑制剂仍是尚需探索的问题之一。早期的心脏移植术后多采用环孢霉素 A(CsA) 作为主要的免疫抑制剂, 与 CsA 相比, 他克莫司独有的优点在于: ①可逆转已发生的排斥反应, ④无明显的肝毒性, ④无多毛、面部感染、牙龈增生等不良反应。国外应用他克莫司于临床心脏移植已取得良好的效果<sup>[5-8]</sup>, 从我院 4 例心脏移植患者对他克莫司的应用情况看, 虽然均未发生排异或免疫过度而引发的感染, 但术后早期均有不同程度可逆的不良反应出现, 提示他克莫司的用量可能偏高, 经对心脏移植术患者一年多来他克莫司的回顾性分析, 结合文献报道, 作者认为, 他克莫司在心脏移植的谷浓度治疗窗按下述标准较为安全有效: 术后 1 个月内:  $15 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 1~3 个月:  $10 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 3~6 个月:  $8 \sim 12 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 6 个月以后:  $5 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

3.2 4 例心脏移植患者在多剂量稳态条件下口服他克莫司( $4 \sim 5 \text{ mg}$ ) 后  $t_{1/2}$  仅为  $7.6 \pm 1.2 \text{ h}$ , 与 Bekersky<sup>[9]</sup> 和 Herbert<sup>[10]</sup> 报道, 健康自愿者单剂量口服

的结论<sup>[11]</sup> 基本相符, 表明他克莫司的药动学存在较大的个体差异, 临床应用时要加强治疗药物监测(TDM), 以全血谷浓度的监测结果及时调整给药剂量及给药方法, 通过实施个体化给药确保患者无排异或中毒现象发生。此外, Sewing<sup>[12]</sup> 报道, 饮食状态较空腹状态时他克莫司血药浓度可下降 30%~50%, 且达峰时间从 1.2 h 推迟至 3 h, 为避免饮食对他克莫司吸收的影响, 4 例患者早期均采用每天 06 30, 14 30 和 22 30 服药, 急排期后改为每天 09 30; 21 30 服药, 从试验结果  $T_{\max}$  和  $AUC$  与文献报道基本相同结果可看出, 他克莫司的吸收程度基本正常, 保证了较高的生物利用度。

3.3 他克莫司在体内主要通过肝脏的细胞色素酶  $P_{450}3A4$ (CYP3A4) 同工酶代谢, 凡能抑制或诱导 CYP3A4 同工酶活性的药物或食物, 均可分别升高或降低他克莫司的血药浓度, 如其中 1 例患者服用强力 CYP3A4 同工酶的抑制剂氟康唑, 当停用氟康唑时, 导致了他克莫司的血药浓度较大幅度的下降, 因此, 临床调整他克莫司剂量时, 应充分综合考虑各种影响因素, 如: 他克莫司在患者个体内的药动学特点(吸收、分布、代谢和排泄)、生理病理状况(出血/输血、低蛋白、肝肾功异常等)、饮食及药物的相互作用, 保证定期的全血浓度监测。

### 参考文献:

- [1] Jiang H, Kobayashi M. Differences between cyclosporine A and tacrolimus in organ transplantation [J]. *Transplant Proc*, 1999, 31: 1978.
- [2] Tanaka H, Kuroda A, Marusawa H, et al. Physicochemical properties of FK506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis* [J]. *Transplant proc*, 1987, 19 (suppl 6): 11.
- [3] 文爱东, 王为忠, 赵 磊, 等. 他克莫司在国内首例亲体小肠移植患者体内的药动学[J]. 中华器官移植杂志. 2001; 22(3):

心脏收缩功能,还能测定反映舒张功能的一些指标,同时还可检测到室壁因缺血而引起的异常运动情况。但由于B超受测试者的经验和仪器两方面因素的影响,其评价的效能目前尚有争议<sup>[4]</sup>。

国外不少学者通过多普勒超声心动图对心功能和室壁运动状态的检测推测PTCA术后患者是否发生再狭窄<sup>[5]</sup>。为了提高检测的敏感性,通常结合运动和药物负荷进行检测。常用的一些负荷试验有运动平板、踏车试验、潘生丁负荷试验<sup>[6]</sup>,多数研究结果提示,PTCA术后左室功能恢复,室壁节段性运动异常改善,心脏多普勒超声测定的左室功能变化和室壁运动障碍能够较准确地反映心肌的供血状态,是PTCA手术预后评价的良好指标<sup>[7]</sup>。Fioretti等人的研究还提示,多普勒超声和核素心室造影的检测效能非常接近<sup>[3]</sup>。国内应用多普勒超声和核素心室造影评价心功能虽然有不少文献报道<sup>[8]</sup>,但将其作为PTCA预后评价指标的研究报道尚不多见。本研究结果提示,冠心病患者存在明显的左室功能障碍和节段性室壁运动异常,在接受PTCA手术后2~4周,静息状态B超测定的EF, E, A, E/A, Dc等值均显著高于术前的测定值,节段性室壁运动异常也由100%降至57%,提示PTCA术后4周内,左心功能即有明显改善。心绞痛组与心肌梗死组PTCA手术前后心功能比较还提示,心绞痛组的左室功能改善和节段性室壁运动异常的改善率均优于心肌梗死组,可能与心绞痛患者在血管再通后可挽救心肌的潜能较大有关。

综合国内外研究现状和本研究结果,多普勒超声用于左室功能的评价变化和观察节段性室壁运动异常具有较好的效能,在静息状态下也能反映左心功能和室壁运动障碍的改善情况。PTCA术后4周

内,心功能即有明显改善,节段性室壁运动异常改善率达28%以上。心脏多普勒超声是评价PTCA术后近期疗效的有效手段。

## 参考文献:

- [1] Ferrari M, Andreas S, Werner GS, *et al.* Evaluation of an active coronary perfusion balloon device using Doppler flow wire during PTCA [J]. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1997, 42(1): 84-89.
- [2] Hecht HS, DeBord L, Shaw R, *et al.* Usefulness of supine bicycle stress echocardiography for detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty [J]. *Am J Cardiol*, 1993, 71(4): 293-296.
- [3] Fioretti PM, Pozzoli MM, Ilmer B, *et al.* Exercise echocardiography versus thallium-201 SPECT for assessing patients before and after PTCA [J]. *Eur Heart J*, 1992, 13(2): 213-219.
- [4] Douglas PS. Is noninvasive testing for coronary artery disease accurate [J]? [editorial; comment]. *Circulation*, 1997, 95(2): 299-302.
- [5] Picano E, di Muro C, Gigli G, *et al.* Dipyridamole echocardiography in coronary artery disease [J]. *Herz*, 1991, 16(5): 379-387.
- [6] Pirelli S, Massa D, Faletta F, *et al.* Exercise electrocardiography versus dipyridamole echocardiography testing in coronary angioplasty. Early functional evaluation and prediction of angina recurrence [J]. *Circulation*, 1991, 83(5 Suppl): III38-42.
- [7] Dagianti A, Rosanio S, Penco M, *et al.* Clinical and prognostic usefulness of supine bicycle exercise echocardiography in the functional evaluation of patients undergoing elective percutaneous transluminal coronary angioplasty [J]. *Circulation*, 1997, 95(5): 1176-1184.
- [8] 吴树燕,王久成,林景辉.核素心室造影对心脏功能的评价[J].北京医科大学学报,1998,(2):166-168.

(收稿日期:2001-04-09)

(上接第141页)

- [5] Asante KA, Boyle GJ, Webber SA, *et al.* Experience of FK506 immune suppression in pediatric heart transplantation: a study of long-term adverse effects [J]. *J Heart Lung Transplant*, 1996, 15(4): 415.
- [6] Ko WJ, Chou NK, Chen YS, *et al.* Clinical trial of FK506 in heart transplant patients in Taiwan: report of 7 cases with immunosuppression switch from cyclosporine to FK506 [J]. *Transplant Proc*, 1998, 30(7): 3339.
- [7] Undre NA, Meiser BM, Ueberfuhr P, *et al.* Pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in primary orthotopic heart transplant patients [J]. *Transplant Proc*, 1998, 30(4): 1112.

[J]. *Transplantation*, 1998, 65(1): 109.

- [9] Dressler BD, Colburn W, Mekki Q. Bioequivalence of 1 and 5 mg tacrolimus capsules using a replicate study design [J]. *J Clin Pharmacol*, 1999, 39: 1032.
- [10] Herbert MF, Fisher RM, Marsh CL, *et al.* Effects of rifampin on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers [J]. *J Clin Pharmacol*, 1999, 39: 91.
- [11] Mario BR, Mauro R, Mariadelfin A, *et al.* Clinical pharmacokinetics of tacrolimus in heart transplant recipients [J]. *Ther Drug Monit*, 1999, 21(1): 2.
- [12] Sewing KF. Pharmacokinetics, dosing principles, and blood level monitoring of FK506 [J]. *Transplant Proc*, 1994, 26: