

# 肾脏移植患者中厄他培南和他克莫司的药物相互作用研究

朱春丽, 吴家清<sup>△</sup>, 李 琴, 刘 东, 周结学, 蒙善东, 申 升, 郑克立(广东省第二人民医院器官移植科, 广州 510317)

**【摘要】 目的** 观察广东地区肾脏移植患者同时服用他克莫司(FK-506)与厄他培南后两种药物的相互作用。

**方法** 回顾性评价 2013 年 12 例肾脏移植患者的情况, 利用全自动免疫化学发光仪分析患者在服用厄他培南前后他克莫司的血药浓度。**结果** 首次服用厄他培南 3 d 后, 他克莫司的血药浓度由  $(7.5 \pm 0.34)$  ng/mL 升高到  $(13.8 \pm 0.25)$  ng/mL ( $P < 0.05$ ), 利用药物相互作用可能性量表(DIPS)得出的分数可知, 厄他培南与他克莫司在患者体内可能存在某种机制相互作用。**结论** 肾脏移植患者同时使用他克莫司和厄他培南时应及时调整他克莫司的剂量, 防止药物中毒。

**【关键词】** 肾移植; 厄他培南; 他克莫司

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.19.031 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)19-2890-02

## Interaction influence of two drugs after simultaneously taking tacrolimus and ertapenem in renal transplant patients

ZHU Chun-li, WU Jia-qing<sup>△</sup>, LI Qin, LIU Dong, ZHOU Jie-xue, MENG Shan-dong, SHEN Sheng, ZHENG Ke-li, (Department of Organ Transplantation, Guangdong Provincial Second People's Hospital, Guangzhou, Guangdong 510317, China)

**【Abstract】 Objective** To observe the interaction of tacrolimus(FK-506) and ertapenem after simultaneously taking in renal transplant recipients of Guangdong region. **Methods** Twelve renal transplant recipients in our hospital during 2013 were retrospectively evaluated. The blood drug concentrations of tacrolimus and ertapenem were detected by using the automatic chemoluminescence immunoassay. **Results** The blood concentration of tacrolimus on 3 d after taking was increased from  $(7.5 \pm 0.34)$  ng/mL to  $(13.8 \pm 0.25)$  ng/mL ( $P < 0.05$ ). The fraction derived from the drug interaction potential scale indicated that certain mechanism of interaction action and influence of ertapenem and tacrolimus existed in the patient's body. **Conclusion** In simultaneously using tacrolimus(FK-506) and ertapenem for kidney transplant patients, the tacrolimus dose should be timely adjusted for preventing the drug poisoning.

**【Key words】** renal transplant; tacrolimus; ertapenem

他克莫司(FK-506)是藤泽公司从放线菌属筑波链真霉 n09993 提取的一种代谢产物, 其化学结构属 23 元环大环内酯类免疫抑制剂, 由于其强大的免疫抑制作用, 现已广泛用于肾脏、肝脏等器官移植<sup>[1]</sup>。厄他培南是 1-甲基碳青霉烯类药物, 对大范围的革兰阳性菌、革兰阴性菌以及厌氧菌均有抗菌作用, 尤其是肠杆菌科<sup>[2]</sup>。肾脏移植患者发生尿路感染(UTIs)的风险极大, 因此移植后亦广泛使用厄他培南治疗预防 UTIs。对于厄他培南与他克莫司之间是否存在药物相互作用并没有经过验证达成共识, 本项研究旨在观察广东地区肾脏移植患者同时服用他克莫司与厄他培南后两种药物的相互作用。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择本院 2013 年期间收治的肾脏移植患者 12 例纳入研究, 纳入标准: 首次服用厄他培南时, 他克莫司剂量已维持在稳定的血药浓度, 以及服用厄他培南期间, 肾脏及肝功能稳定。

**1.2 方法** 按医生处方连续服用厄他培南 48 h 后, 利用全自动免疫化学发光仪 SRi1000(美国, 雅培)检测他克莫司的血药

浓度; 使用了药物相互作用可能性量表(DIPS)客观评价他克莫司与厄他培南两种药物之间的相互作用。

**1.3 统计学处理** 使用 SPSS17.0 软件进行数据处理和分析, 经 Hardy-Weinberg 平衡检验后, 使用检验统计分析厄他培南服用前后他克莫司的浓度变化及剂量变化。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结 果

**2.1 厄他培南服用前后他克莫司在患者体内日常剂量与血药浓度的比较** 开始服用厄他培南后, 患者体内他克莫司的血药浓度显著上升, 首次服用厄他培南 3 d 后, 他克莫司血药浓度由  $(7.5 \pm 0.3)$  ng/mL 升高到  $(13.8 \pm 0.2)$  ng/mL; 在服用厄他培南前, 为达到理想治疗浓度而使用的他克莫司平均剂量为  $(0.081 \pm 0.030)$  mg/kg, 而在服用厄他培南后, 他克莫司平均剂量减少到  $(0.042 \pm 0.020)$  mg/kg, 厄他培南使用前后他克莫司血药浓度、剂量差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

**2.2 DIPS 分析结果** 12 例患者 DIPS 分析总分为 5~6 分, 说明药物相互作用是显著的, 见表 1。

表 1 DIPS 分析

DIPS 问题	答案	分数	注释
有没有可信的报告说明这种相互作用曾在人体上出现过?	N/A	0	报道较少。
所观察到的相互作用是否与促变药已知的相互作用属性一致?	是/未知	1/0	考虑到厄他培南与丙戊氢硫酸的相互作用,以及该相互作用中可见的自变量,促变药相互作用属性是已知的。然而,也有研究称并未见关于厄他培南与丙戊氢硫酸相互作用机制的充分信息可以证明该推论。
所观察到的相互作用是否与受变药已知的物相互作用属性一致?	是	0	他克莫司确实会有细胞色素 P450(Cyp450)系统抑制剂发生相互作用;然而,厄他培南并未抑制由 Cyp450 系统产生的代谢作用。
该事件是否符合已知的或是合理时间进程的相互作用?	是	1	在开始服用厄他培南之前与之后,他克莫司水平每天检查 1 次。在开始服用厄他培南的同时,他克莫司水平开始增长。
保持受变药物不变的情况下,对促变药进行去激发试验,相互作用是否消失?	是	1	在停止服用厄他培南后,患者体内他克莫司剂量恢复到开始服用厄他培南之前。
在受变药物持续服用期间,再次服用促变药后,是否相互作用再次出现?	是	0	迄今为止,在第 1 次服用厄他培南后,患者不需再次因尿道感染而住院。
该事件是否可以用其他合理的原因解释?	是	1	并未找到其他可能的原因。
受变药物有没有在血液中或者其他体液中检测出与所示相互作用一致的浓度?	是	1	他克莫司浓度由抽取血液样品测量而得。
是否药物相互作用被其他客观证据证明,与对受变药物的影响一致(并非药物浓度)?	是	0	由于每日监测他克莫司浓度,故减少了他克莫司剂量。并未发现他克莫司毒性的已知影响。
当促变药剂量增加时,相互作用是否增强? 或者,促变药剂量减少时,相互作用是否减弱?	是	1	每天固定使用的厄他培南剂量为 500 mg;在停止使用后,整个治疗过程中,厄他培南在血液中的水平减少了。

### 3 讨 论

他克莫司体内代谢通过 Cyp3A4 与 Cyp3A5 同工酶在肝脏进行,肠道吸收后,他克莫司首先进入血液中,99%的他克莫司与血清中的清蛋白和酸性糖蛋白结合,通过 Cyp3A4 与 Cyp3A5 同工酶和 P-糖蛋白将药物代谢分解或者外排进入肠腔,减少胞内药物浓度。Bhaloo 等<sup>[6]</sup>报道,利福平通过抑制肝脏细胞色素 P450 酶系统,使得他克莫司浓度上升,到达毒性水平。Clark 等<sup>[7]</sup>报道,在合成类固醇替勃龙通过细胞色素 P450 和其同工酶 Cyp3A4 与 Cyp2C9 的抑制作用后,他克莫司浓度上升。因此,肝脏 Cyp3A4(少数情况是 Cyp3A5)同工酶起到对他克莫司广泛代谢药物的作用。厄他培南作为广谱抗生素,表现出了对需氧菌与厌氧菌的影响。厄他培南与蛋白质结合,尤其是清蛋白(85%~95%)结合比率与厄他培南在血浆浓度相关。当厄他培南浓度小于 100 mg/L 时,其血浆蛋白结合率为 95%;当浓度为 300 mg/L 时,为 85%。在静脉注射 1 g 后,浓度在 2~3 h 达到顶峰<sup>[8-9]</sup>。厄他培南的血浆消除半衰期为 4 h,静脉注射后,约有 40%的药物以原形通过尿道排出。厄他培南的排泄量约为注射剂量的 10%。厄他培南不是 P-糖蛋白或细胞色素同工酶的酶作用物,也不是它们的抑制剂<sup>[10-11]</sup>。因此,从药物代谢途径看,厄他培南没有通过 cyp450 和其同工酶 Cyp3A4 与 Cyp2C9 对他克莫司代谢影响。

本研究对 12 例因需要治疗 UT IS 而注射厄他培南的患者通过日常测量调整了他克莫司的浓度,使他克莫司的剂量减

少到可以达到预计治疗浓度。这些结果是显著的,但是不能以此定性认为是由于厄他培南对他克莫司的作用机制使得他克莫司浓度增加。通过 DIPS 分析可以看出,药物相互作用是显著的,不良药物反应的因果关系统量表与 DIPS 用于评价患者体内他克莫司浓度与服用厄他培南的变化相关性,以及他克莫司与厄他培南相互作用的可能性。这一量表使用了一系列是/否问题进行评分,以评估发生药物相互作用的可能性:极可能(>8 分),可能(5~8 分),稍有可能(2~4 分),可疑(<2 分)。由利用 DIPS 得出的分数为 5~6 可知,厄他培南与他克莫司在患者体内存在某种机制相互作用影响。

总的来说,在该项研究中,观察到使用厄他培南时对他克莫司浓度的影响是显著的,血药浓度由(7.5±0.34)ng/mL 升高到(13.8±0.25)ng/mL( $P<0.05$ );在使用厄他培南前,为达到理想治疗浓度而使用的他克莫司平均剂量为(0.081±0.03)mg/kg,而在服用厄他培南后,其值减少到(0.042±0.02)mg/kg( $P=0.003$ ),因此怀疑可能由于厄他培南引发的他克莫司代谢的抑制作用,降低了为达到理想治疗浓度所需的药物剂量,所以建议在接他克莫司治疗时对服用厄他培南的患者,应密切监视他克莫司的药物浓度,预防他克莫司药物中毒。

### 参 考 文 献

[1] 李继芳,张翠欣,梁春慧.他克莫司药物相互作用的新进展[J].肝胆外科杂志,2008,16(6):472-476.(下转第 2894 页)

制患者血压,改善患者生活质量<sup>[8-9]</sup>。

儿童高血压首诊是避免儿童高血压漏诊的关键,通过提高儿童高血压首诊率可有效提高我国社区儿童高血压患者的诊断率<sup>[10]</sup>。在以往的社区儿童高血压管理中,首诊率一直不高,但实施定点健康咨询后,加强了对儿童高血压患者信息化的管理,使得社区儿童高血压患者首诊率得以提高<sup>[11-12]</sup>。本研究中,研究阶段中儿童高血压首诊率为 3.39%,对照阶段儿童高血压首诊率为 5.18%,两阶段儿童高血压首诊率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明对儿童高血压患者应用社区责任团队管理模式可有效提高儿童高血压首诊率。同时由于社区责任团队管理服务模式采用以患者为中心的管理理念,团队成员在服务期间全程跟踪儿童高血压患者并对患者病情进行记录,同时利用信息化手段对患者进行管理,避免出现漏诊的情况<sup>[12]</sup>。研究阶段血压控制不良率为 9.46%,急性事件发生率为 4.05%,对照阶段血压控制不良率为 26.08%,急性事件发生率为 14.49%,两阶段血压控制不良率和急性事件发生率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明对儿童高血压患者应用社区责任管理模式可减少急性事件及血压控制不良的情况,有利于儿童高血压患者预后。研究阶段缺乏运动、吸烟、高盐饮食、酗酒等危险因素引起的儿童高血压发生率显著低于对照阶段( $P < 0.05$ ),说明社区医生对儿童高血压患者实施定点健康咨询管理模式可连续、全程地对患者进行管理,提高患者治疗依从性,有利于社区儿童高血压的管理。这可能由于中医咨询提高能有效促使患儿及其家属积极学习相关专业知 识,并将所了解的知识告知患者,同时向患者发放疾病健康知识手册,使得患者对疾病有 更深的认识,提高了对疾病的认知。中医教育路径实施使得临床护理活动根据程序化及标准化,增进了护患关系,提高了患者治疗配合度。

参考文献

[1] 中国儿童高血压防治指南修订委员会. 中国儿童高血压

(上接第 2891 页)

[2] Cunha BA. Ertapenem. A review of its microbiologic, pharmacokinetic and clinical aspects [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2002, 38(3): 195-213.

[3] Gulbis AM, Culotta KS, Jones RB, et al. Busulfan and metronidazole; an often forgotten but significant drug interaction [J]. *Ann Pharmacother*, 2011, 45(7/8): 39.

[4] Hu M, Mak VWL, Tomlinson B. Simvastatin-induced myopathy, the role of interaction with diltiazem and genetic predisposition [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2011, 36(3): 419-425.

[5] Mir O, Blanchet B, Goldwasser F. Drug-induced effects on erlotinib metabolism [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(4): 379-380.

[6] Bhaloo S, Prasad GV. Severe reduction in tacrolimus levels with rifampin despite multiple cytochrome P450 inhibitors: a case report [J]. *Transplant Proc*, 2003, 35(7): 2449-2451.

[7] Clark CJ, Hawley CM, Mudge DW. Probable tacrolimus

防治指南 [J]. *中华儿童高血压杂志*, 2005, 13(1): 38-39.

[2] 赵锦国, 张爱英, 于志强, 等. 儿童高血压的门诊经验 [J]. *中国全科医学*, 2006, 9(21): 1819-1820.

[3] 徐健. 社区全科团队卫生服务运作效果与发展思考 [J]. *中华医学实践杂志*, 2007, 9(6): 380-382.

[4] 黄伟雄. 社区综合防治对儿童高血压患者生活质量的影响 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2009, 17(8): 664-665.

[5] 常佩芬, 周涛, 崔玉玲. 儿童高血压社区综合管理效果评价 [J]. *河北医药*, 2009, 31(20): 2807-2808.

[6] 张立娜, 郑修英, 郑秀兰. 社区儿童高血压患者的膳食指导与健康教育 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2009, 17(3): 229-230.

[7] 李平. 社区定点健康咨询模式在慢性病管理防控中的应用研究 [J]. *健康必读*, 2013(4): 468-469.

[8] 朱裕兵. 应用社区定点健康咨询模式做好慢性病管理控制 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2012, 30(6): 457-458.

[9] 梁华波, 农淑花. 社区定点健康咨询模式在慢性病管理防控中的应用研究 [J]. *医药前沿*, 2013(22): 116-117.

[10] 陈雪萍, 朱碧华, 章冬瑛, 等. 社区人群生活和健康状况分析与社区护理对策 [J]. *中国卫生事业管理*, 2005, 21(10): 633-634.

[11] 黄彩, 谢震华, 叶承刚, 等. 深圳市 6~12 岁儿童高血压及肥胖现状研究 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2008, 16(3): 301-303.

[12] Stergiou GS, Nasothimiou E, Giovas P, et al. Diagnosis of hypertension in children and adolescents based on home versus ambulatory blood pressure monitoring [J]. *J Hypertens*, 2008, 26(8): 1556-1562.

(收稿日期: 2015-03-27 修回日期: 2015-07-15)

toxicity from tibolone co-administration in a woman; a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2010, 4(1): 276.

[8] Obach RS, Lombardo F, Waters NJ. Trend analysis of a database of intravenous pharmacokinetic parameters in humans for 670 drug compounds [J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36(7): 1385-1405.

[9] Thervet E, Anglicheau D, King B, et al. Impact of cytochrome P450 3A5 genetic polymorphism on tacrolimus doses and concentration-to-dose ratio in renal transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2003, 76(8): 1233-1235.

[10] Lunde JL, Nelson RE, Storandt HF. Acute seizures in a patient receiving divalproex sodium after starting ertapenem therapy [J]. *Pharmacotherapy*, 2007, 27(8): 1202-1205.

[11] Seto AH, Song JC, Guest SS. Ertapenem-associated seizures in a peritoneal dialysis patient [J]. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(2): 352-356.

(收稿日期: 2015-03-25 修回日期: 2015-07-10)