

他克莫司在临床肾移植中的应用指南

中华医学会器官移植学分会肾移植学组

1984 年,在日本首次从土壤真菌的肉汤培养基中提取出他克莫司的有效成分,其分子结构是在 23 元环中嵌入有 α, β 二酮酰胺外罩的半缩醛的大环内酯,实验室命名为 FK506,通用名为他克莫司(Tacrolimus, Tac)。Tac 用于肝移植和肾移植术后排斥反应的预防和(或)治疗。在一些国家,目前 Tac 已经被批准用于心脏移植和(或)骨髓移植。现在, Tac 已在 80 多个国家和地区被批准上市,30 多万移植受者从中受益。

Tac 属于钙调磷酸酶抑制剂(CNI),其免疫抑制作用机制主要是通过 T 淋巴细胞内的 FK506 受体结合蛋白-12(FKBP-12)结合,形成 Tac-FKBP-12 复合体,该复合体与钙调磷酸酶结合,并抑制后者的活化,在分子水平上干扰、抑制白细胞介素 2(IL-2)的合成,减少细胞毒性 T 淋巴细胞向移植物的浸润,从而达到预防和(或)治疗排斥反应的目的。

证据表明, Tac 能更有效地保护移植器官,降低急性排斥反应和耐激素的排斥反应的发生率,减少心血管病风险,提高移植物的长期存活率。 Tac 和其他药物一起使用,可使临床医生能够根据受者的需要,更准确地选择最佳免疫抑制方案。为了更好地在各类肾移植受者中使用 Tac,特编写本临床应用指南,供临床医生参考。

一、 Tac 在肾移植中的使用方法和目标浓度

(一) 使用方法

1. Tac 的初始剂量:

(1) 口服:每天总量为 0.05~0.25 mg/kg,分 2 次服用(早晨和晚上),最好用水送服。建议空腹服用,或者至少在餐前 1 h 或餐后 2~3 h 服用。如果必要,可将胶囊内容物悬浮于水,经鼻饲管给药。

(2) 静脉:若受者不能口服,则需静脉给药,每天总量为 0.05~0.10 mg/kg,24 h 持续静脉滴注,根据血药浓度调整剂量。首次剂量于肾移植后 24 h 内给予。应持续使用以维持移植物的存活,但剂量常可减少,主要依据临床上对排斥反应的评估和受者的耐受性来调整。

2. 常用免疫抑制联合用药方案下的血 Tac 目标浓度:监测血 Tac 浓度谷值(C_0)时,建议在服药前半小时抽外周静脉血测定血 Tac 浓度。根据目前国内肾移植术后常用的含有 Tac 的方案,即 Tac+吗替麦考酚酯(MMF)+糖皮质激素,建议术后各时段血 Tac 目标 C_0 为:术后 1 个月内维持在 6~15 $\mu\text{g/L}$,1~3 个月维持在 8~15 $\mu\text{g/L}$,4~6 个月维持在 7~12 $\mu\text{g/L}$,7~12 个月维持在 5~10 $\mu\text{g/L}$,12 个月以后维持在 7~9 $\mu\text{g/L}$ 。

(二) 血 Tac 浓度的监测

血 Tac 浓度的监测频率根据临床需要而定。移植后的前 1~2 周,每周监测 1~2 次,以后逐渐减少,第 3、4 周每周 1 次,第 5~12 周每 2 周 1 次。特殊情况下,如出现肝功能改变、药物不良反应以及使用能改变 Tac 药代动力学的药物时,必须增加监测频率。如遇 Tac 剂量调整、从其他免疫抑制剂转换为 Tac、同时应用可能影响血 Tac 浓度的药物时,也应进行血 Tac 浓度的测定。

二、特殊肾移植人群的 Tac 应用

(一) 高龄受者

影响高龄受者 Tac 用量的因素主要包括:(1)药代动力学特征。高龄受者的 CYP3A 和 P-糖蛋白(P-glycoprotein)表达和(或)活性的变化可能影响 Tac 的药代动力学。(2)合并其他疾病。高龄受者常合并其他疾病,从而影响其用药以及移植物的存活率。(3)合并用药。高龄同时服用的其他药物可能会对血 Tac 浓度产生影响。(4)供肾。高龄受者获得的供肾更可能来自于年龄较大的供者,从而可能影响移植物的存活率以及免疫抑制剂的使用。

对于高龄受者, Tac 的起始给药剂量和目标血药浓度无需特别调整,由于该群体的上述特殊情况,建议药物剂量保持正常低值,目标血药浓度可控制在普通人群的下限水平。与此同时,应加强血药浓度的监测,尤其是伴有其他合并症而同时服用多种药物者。不论是开始服用一种新的药物还是停用一种药物,都应监测血 Tac 的浓度,直至重新达到稳态目标血药浓度。

(二) 儿童受者

与成年受者相比,儿童所需 Tac 的单位体重剂量更大,这与他们的代谢清除率高有关。一般而言,接受肾移植的儿童受者 Tac 的起始口服和(或)静脉剂量是成年受者的 1.5~2 倍。在儿童肾移植受者, Tac 的推荐口服剂量是 0.20~0.30 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,分 2 次给药。如不能口服给药,也可静脉给药,剂量为 0.075~0.100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,24 h 持续静脉滴注。目标血药浓度与成年人相当。

(三) 妊娠受者

育龄期妇女肾移植后妊娠时,可继续接受 Tac 治疗。但与正常人群相比,发生早产和低体重新生儿的比例可能增加。 Tac 虽然可通过胎盘,但现有的证据表明,与一般人群或其他免疫抑制剂相比,使用 Tac 治疗并不增加畸胎的风险。鉴于 Tac 能分泌到乳汁中,因此,建议应用 Tac 治疗的妇女不要哺乳。

在妊娠期间,由于孕妇血容量的增加等原因,需要适当增加 Tac 的用量。

(四) 移植肾功能恢复延迟(DGF)者

DGF 者发生急性排斥反应的风险增加,移植物的存活率

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2010.09.015

通信作者:陈实,430014 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所;石炳毅,100091 北京,解放军第三〇九医院全军器官移植中心

下降。因此,临床上发生 DGF 时,首先要考虑的是预防急性排斥反应,争取尽快恢复受者的肾功能。目前,DGF 的免疫抑制治疗策略主要有:减剂量或延迟使用 CNI,并联合使用 MMF 和糖皮质激素,同时联合或不联合抗体治疗。

使用抗体 + 小剂量 Tac + MMF + 糖皮质激素方案时,Tac 的用量可采用常规剂量的 1/2 至 2/3,目标浓度谷值控制在治疗窗的下限(5 $\mu\text{g/L}$),以利于肾功能的恢复,并减少不良反应,待肾功能改善后再增加 Tac 的剂量,使目标浓度谷值维持在 6~10 $\mu\text{g/L}$ 。

(五)慢性移植肾肾病(CAN)者

一般认为,CAN 是各种免疫因素和非免疫因素相互作用的结果。对于发生 CAN 者,在接受免疫抑制剂治疗过程中,一方面应防止免疫抑制不足,另一方面也应充分考虑到免疫抑制剂的肾毒性,在充分免疫抑制和 CNI 慢性肾毒性之间,寻求一个最佳平衡点,这是延缓 CAN 进展,获得更好长期预后的比较现实的策略。在 CAN 患者,其 Tac 的建议用量为 0.1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,目标浓度谷值为 5~8 $\mu\text{g/L}$ 。对于已明确 CNI 肾毒性引起的 CAN,应适当减少 CNI 的药物剂量和降低目标血药浓度。

(六)乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)感染者

我国是乙型肝炎的高发地区,HBV 阳性者肾移植术后慢性活动性肝炎和肝硬化的发生率升高,年死亡率增加。对于这类受者,宜选择肝毒性较小的免疫抑制药物。CNI 中,Tac 的肝毒性较小,其原因可能为 Tac 具有更强的免疫抑制作用,而治疗窗浓度远低于引起肝功能损害的阈值。因此,对于 HBV 感染的肾移植受者,Tac 可以作为基础免疫抑制剂,但维持剂量仍应当减少。

HCV 感染时,由于肝功能受到影响以及 HCV 的作用,代谢 Tac 的肝酶活力下降,使得 Tac 的半衰期延长,与非 HCV 感染者相比,服用相同剂量的 Tac,HCV 感染者的血药浓度更高。因此,对于存在 HCV 感染的肾移植受者,Tac 应当减量,同时注意监测血药浓度。

(七)肾脏或肝脏功能受损者

Tac 主要在肝脏代谢,因此对于发生肝功能损害的受者,其 Tac 的用量应该降低。Tac 的药代动力学不受肾功能的影响,因此存在肾功能损害的受者无需调整 Tac 的用量,然而由于 Tac 存在潜在的肾毒性,仍应密切监测肾功能变化情况。

(八)发生移植后糖尿病(PTDM)的受者

PTDM 是实体器官移植后常见的并发症。受者的年龄、种族(非白种人)、使用糖皮质激素、高剂量的 CNI 以及糖尿病家族史等都是发生 PTDM 的危险因素。

早期研究发现,初始血 Tac 浓度较高时,发生 PTDM 的风险增加。高浓度的 Tac 可减少胰岛素的合成与分泌,糖皮质激素则可加重胰岛素抵抗,二者作用叠加是 PTDM 风险

增加的重要机制。

近年来,随着研究的深入,越来越多的证据表明,在大多数肾移植受者中,Tac 对胰岛素分泌的影响呈剂量依赖性,并且是可逆的,当血 Tac 浓度为 5~10 $\mu\text{g/L}$ 时,并不显著增加发生 PTDM 的危险。此外,来自成人和儿童受者的数据表明,使用 Tac 者与使用微乳化环孢素 A(CsA)者间 PTDM 发生率的差异无统计学意义。

因此,对于发生 PTDM 的高危受者或并发 PTDM 的移植受者,可采用无糖皮质激素的方案,或早期撤除糖皮质激素,同时密切监测血 Tac 浓度,并及时调整其用量。移植后第 1 个月,为了最大限度地减少急性排斥反应的风险,建议保持合理的有效治疗浓度(如移植后 2 周维持血药浓度在 12 $\mu\text{g/L}$),1 个月,对于无排斥反应的受者,可考虑快速撤除糖皮质激素,同时早期减少 Tac 用量(如移植后 3 个月时调整血药浓度至 5 $\mu\text{g/L}$),并保持较低的维持治疗浓度(4~7 $\mu\text{g/L}$)。对于绝大部分发生 PTDM 的受者,采取上述措施后可有效改善或逆转糖代谢紊乱。此时,使用胰岛素者应注意胰岛素减量,以防止低血糖的发生。

对于对上述措施无反应的受者,首先考虑是否存在外周胰岛素抵抗(如肥胖、感染等)和糖尿病家族史。在感染等因素控制后血糖仍然不能改善的受者,可考虑改用其他的免疫抑制方案。

(九)伴有高血脂的受者

高脂血症是肾移植后的常见并发症,对受者的危害很大,高血脂可促进移植肾损伤和肾功能衰竭,是肾移植受者发生动脉硬化的危险因素,也是导致 CAN 的独立危险因素。临床研究证实,高脂血症急性排斥反应者移植肾功能明显降低,且移植肾功能丧失率增加;对存在急性排斥反应者,恢复正常胆固醇水平可显著改善远期移植存活。

不同的免疫抑制剂对肾移植受者的脂质代谢影响不同。糖皮质激素、CsA 以及西罗莫司(SRL)均可导致显著的血脂紊乱。与 CsA 或 SRL 相比,Tac 对血脂的影响较小。因此,对于高血脂受者,推荐采用以 Tac 为基础免疫抑制方案。

(十)伴有高血压的受者

高血压在肾移植受者中相当常见,它不仅是引发 CAN 的重要因素和导致移植功能丧失的独立危险因素,同时也是心血管病(肾移植受者的主要死亡原因)的重要危险因子。长期有效地控制血压(包括收缩压和舒张压)有助于改善受者的长期预后。

移植后并发高血压与免疫抑制剂的使用关系密切。随着 CNI 逐渐成为基础免疫抑制剂,目前移植后并发高血压的患病率已经达到 70%~90%。Tac 治疗对移植后高血压的影响小于 CsA。如果确实系因 CsA 引起的高血压,可以考虑改用以 Tac 为基础免疫抑制方案。

(未完待续)

(收稿日期:2010-06-01)

他克莫司在临床肾移植中的应用指南

作者: [中华医学会器官移植学分会肾移植学组](#)
作者单位:
刊名: [中华器官移植杂志](#) 
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF ORGAN TRANSPLANTATION](#)
年, 卷(期): 2010, 31 (9)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhqgyz98201009015.aspx