

## 四联疗法治疗幽门螺杆菌感染诱发他克莫司血药浓度升高

朱愿超, 赵明, 梁良, 杨莉萍\*, 胡欣

(卫生部北京医院药学部, 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 北京 100730)

**【摘要】** 1例患者使用他克莫司治疗重症肌无力, 既往血药浓度稳定在  $5 \sim 7 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。本次入院加用阿莫西林+克拉霉素+铋剂+埃索美拉唑四联疗法治疗幽门螺杆菌感染, 他克莫司血药浓度升至  $64.71 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 同时患者临床症状消失, 并出现毒性反应。停用他克莫司和四联疗法, 7 d后血药浓度降至  $5.06 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

**【关键词】** 他克莫司; 重症肌无力; 克拉霉素; 埃索美拉唑; 药物相互作用

**【中图分类号】** R972; R692

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2015) 02-0065-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.02.016

## Quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection induced tacrolimus blood level increasing

ZHU Yuan-chao, ZHAO Ming, LIANG Liang, YANG Li-ping\*, HU Xin

(Department of Pharmacy, Beijing Hospital, Ministry of Public Health, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory; National Clinical Center of Respiratory Diseases, Beijing 100730, China)

**【Abstract】** A patient with myasthenia gravis was treated with tacrolimus, and his tacrolimus blood level was stable at  $5 \sim 7 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  previously. To eradicate *Helicobacter pylori*, quadruple therapy was added after hospitalization, which consisted of amoxicillin, clarithromycin, bismuth and esomeprazole. Blood level of tacrolimus soon rose to  $64.71 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , while the patient experienced myasthenia gravis symptoms free and adverse reactions. Tacrolimus and quadruple therapy were discontinued. 7 days later, blood level declined to  $5.06 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ .

**【Keywords】** tacrolimus; myasthenia gravis; clarithromycin; esomeprazole; drug interaction

重症肌无力(MG)是T细胞依赖、抗体介导、补体参与的自身免疫性疾病,其主要治疗措施为手术、肾上腺皮质激素、丙种球蛋白、免疫抑制剂等<sup>[1]</sup>。传统的免疫抑制剂对于部分患者效果较差,病情得不到有效改善,称为难治性MG。2000年他克莫司作为新型免疫抑制剂开始应用于MG的治疗,对难治性MG有较好疗效<sup>[2]</sup>。由于他克莫司易受其他药物的影响,临床联合用药时常常出现不良的相互作用。笔者报道1例MG合并幽门螺杆菌感染的患者,使用他克莫司的同时合用四联疗法,出现他克莫司浓度升高。

### 1 病情概述

徐某,男,51岁。患者1991年出现双眼睑下

垂,伴视物成双,晨轻暮重,休息后好转。确诊为MG,先后口服溴吡斯的明、泼尼松、硫唑嘌呤等药物治疗,并于2007年行胸腺切除术。患者2011年曾因病情反复接受他克莫司治疗半年,他克莫司剂量为  $3 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,血药浓度稳定在  $6 \sim 7 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,症状好转后自行停药。2013年6月患者因症状加重住院再次接受他克莫司胶囊口服治疗,他克莫司剂量为  $2 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,血药浓度稳定在  $5 \sim 6 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,2014年2月患者症状好转,自行停药。2014年5月患者再次出现双眼睑下垂,伴视物成双,并出现双眼胀痛。为求进一步诊治,于2014年9月18日入我院,诊断为①MG IIa型;②胸腺切除术后。

入院后,根据其既往使用他克莫司的情况和药物基因组检测结果(表1),确定了他克莫司的给药方案。

**【收稿日期】** 2014-12-29

**【基金项目】** 临床药学科国家临床重点专科建设项目(2014—2018年)

**【作者简介】** 朱愿超,女,硕士,药师,研究方向:临床合理用药、老年病药物治疗

**【通讯作者】** \*杨莉萍,女,主任药师,博士,研究方向:药物相互作用、循证药理学、药物基因组学, Tel: (010)85133638, E-mail: yanglp\_2000@hotmail.com

2014年9月18日患者加用他克莫司,由 $1\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 的小剂量起始并逐渐加量,具体药物方案见表2,他克莫司目标谷浓度为 $4\sim 10\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。其后患者行 $^{13}\text{C}$ 呼气试验,结果显示幽门螺杆菌阳性。2014年9月26日消化科给予阿莫西林+克拉霉素+铋剂+埃索美拉唑四联疗法2周治疗幽门螺杆菌感染。2014年10月9日查他克莫司血药浓度为 $64.71\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,复测结果不变,此时他克莫司剂量为 $3\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。医生停用他克莫司及四联疗法,请临床药师会诊,帮助查找原因。药师分析认为是药物相互作用的结果,继续停药观察。2014年10月13日他克莫司血药浓度降至 $21.61\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。2014年10月16日血药浓度降至 $5.06\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,加用他克莫司胶囊 $1\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ,2014年10月26日复查血药浓度为 $2.59\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,加量至 $2\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ,患者带药出院。出院后他克莫司剂量为 $2\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ,2014年11月20日测浓度为 $5.1\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,2014年12月3日测浓度为 $5.04\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,稳定在有效浓度内,嘱患者定期查血药浓度。

检测发现他克莫司浓度升高后,临床药师追问最近是否有异常症状,患者表示接受四联疗法之前眼部症状无好转,亦无明显不良反应。接受四联治疗4d后,眼睑下垂、视物成双的症状就有明显好转,四联疗法第10天眼部症状完全消失,但出现了腹泻、多梦、肌肉震颤的不良反应。大便次数由每天1次增至每天3~4次;入睡困难、早醒,多梦,每日睡眠3~4h;同时伴有轻微的肌束震颤感。停用他克莫司+四联疗法2d后上述不良反应消失。停药3d后患者自觉眼部症状再次出现并渐渐加重,停药6d后患者自觉眼部症状不再加重保持稳定,且相对住院前有所改善。

患者联合应用他克莫司+四联疗法后,肝肾功能和生化指标也有异常,见表3。血常规、二便常规、凝血功能等未见明显变化。

## 2 讨论

### 2.1 他克莫司的药物基因组学对其血药浓度的影响

MG患者使用他克莫司治疗过程中,要使患者血药浓度达到相同的范围,个体间他克莫司用量差异较大,主要与CYP3A5与CYP3A4代谢酶活性差异大有关,其疗效以及不良反应的个体差异也和CYP3A酶有一定相关性,因此该病人检测了CYP3A活性相关基因。

该患者他克莫司药物代谢相关基因检测结果为CYP3A5\*3\*3突变纯合型,说明该患者CYP3A5酶

表1 患者他克莫司药物代谢相关基因检测

No.	检测基因	检测位点	检测结果
1	CYP3A5*3	6986A>G(rs776746)	GG: CYP3A5*3/*3 突变纯合型
2	CYP3A4*1B	-392A>G(rs2740574)	AA: CYP3A4*1/*1 野生型

表2 住院期间药物治疗方案

用途	药品名称及剂型	用法用量	使用时间
免疫抑制剂	他克莫司胶囊	$1\text{ mg}, \text{qd}$	D 1~3
		$1\text{ mg}, \text{bid}$	D 4~9
		$1\text{ mg}, \text{qd} + 2\text{ mg}, \text{qn}$	D 10~21
		$1\text{ mg}, \text{qd}$	D 29~38
控制	溴吡斯的明片	$60\text{ mg}, \text{tid}$	D 1~38
肌无力症状	消旋山莨菪碱片	$2.5\text{ mg}, \text{bid}$	D 1~38
保肝药	水飞蓟宾葡甲胺片	$100\text{ mg}, \text{tid}$	D 3
HP感染	阿莫西林胶囊	$1\text{ g}, \text{bid}$	D 8~21
四联疗法	克拉霉素片	$0.5\text{ g}, \text{bid}$	D 8~21
	埃索美拉唑镁肠溶片	$20\text{ mg}, \text{bid}$	D 8~21
	胶体果胶铋胶囊	$200\text{ mg}, \text{bid}$	D 8~21

注: D 21 检测他克莫司浓度 $64.71\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,停药; D 28 检测浓度 $5.06\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,次日加药, D 38 测浓度 $2.59\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

表3 住院期间药物治疗方案

生化指标	日期						
	D1	D4	D10	D20	D22	D31	D35
肌酐/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	97	93	85	124 ↑	119 ↑	85	87
尿素氮/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	6.81	6.95	7.63	10.25 ↑	8.75 ↑	7.54	6.82
尿酸/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	377	374	371	477 ↑	472 ↑	344	394
葡萄糖/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	5.8	5.8	5.5	6.8 ↑	7 ↑	6.8 ↑	5.9
钾/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	4.2	4.2	4.2	5.4 ↑	5.3 ↑	4	4.2
钠/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	141.1	140.5	139.3	138.4	139.2	138.8	139.2
血二氧化碳 / $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	28	27.9	25.2	21.8 ↓	23	24	26.6

活性很低,与CYP3A5\*1\*1携带者相比,同样剂量的他克莫司在CYP3A5\*3\*3携带者体内的代谢减慢而导致血药浓度升高<sup>[3]</sup>。所以,预测该病人需要较小剂量的他克莫司即能达到目标浓度。且该患者之前曾服用他克莫司,剂量和浓度保持很好的正相关性和稳定性。故本次起始剂量为 $1\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ,其后逐渐增加剂量至 $3\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。预期血药浓度 $6\sim 7\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

### 2.2 他克莫司与四联疗法的相互作用的强度

他克莫司口服后在体内的吸收受到P-糖蛋白

(P-gp)的影响,P-gp存在于肠上皮细胞、胆汁微管细胞,血脑屏障、淋巴细胞和管腔表面的肾近曲小管细胞,可影响药物从小肠的吸收及其在体内的分布、代谢和排泄<sup>[4]</sup>。代谢则主要受到肝脏和小肠中CYP3A酶系的影响。他克莫司同时还是CYP3A4的抑制剂。这些是他克莫司与其他药物发生药动学相互作用的基础。

在治疗幽门螺杆菌感染四联疗法的药物中,克拉霉素是CYP3A4的底物,同时也为P-gp和CYP3A4的中效抑制剂;埃索美拉唑经CYP2C19和CYP3A4代谢,同时也是P-gp的抑制剂。这两种药物均可增加他克莫司的吸收并减少代谢。这些作用联合起来大大增加了他克莫司的吸收,同时又大幅抑制了他克莫司的代谢,最终导致该病人的血药浓度达到其正常值的10倍。临床工作中,临床药师应仔细审核他克莫司的药物相互作用,分析药物相互作用的强度和后果。

### 2.3 他克莫司中毒不良反应分析

他克莫司可对全身多系统和器官造成损害,其中最主要的是肾毒性和神经毒性。浓度超过20 ng·mL<sup>-1</sup>,发生各种剂量依赖型ADR的几率大大增加<sup>[5]</sup>。我国文献<sup>[6-7]</sup>中报道的ADR主要有肝肾毒性、神经毒性、高血压、糖尿病、颅内感染等。

病历资料中已对ADR症状进行详细描述,包括胃肠道系统、神经系统和肌肉骨骼的不良反应。患者中毒期间的化验指标见表3。其中治疗第21天测他克莫司血药浓度为64.71 ng·mL<sup>-1</sup>,第28天他克莫司浓度恢复正常。可以看到患者他克莫司中毒期间出现了下列ADR:①肾损害。表现为中毒期间血肌酐、血尿素氮、血尿酸水平的升高。②血糖升高。该患者治疗第22天出现了血糖高于正常值,当天甚至出现了尿糖阳性。停用他克莫司后恢复正常。③电解质紊乱。患者中毒期间出现高血钾。④二氧化碳结合力下降。ADR的症状、指标在停药后恢复正常,损害为可逆性。提示临床药师在工作中应提高警觉,注意异常体征、化验指标与ADR是否相关,避免类似事件的发生。

### 2.4 他克莫司中毒时患者症状大幅改善

目前,他克莫司治疗MG的最适浓度范围和起效时间尚未达成共识,许贤豪教授根据经验,将有效浓度限定在4~10 ng·mL<sup>-1</sup>。国外有研究<sup>[8]</sup>发现,8%的患者服药1周即起效,50%,80%,99%患者分别在服药后4,12,24周肌无力症状明显改善。国内也有类似研究<sup>[9]</sup>,他克莫司治疗1,3,6,12

个月的总有效率分别为81.2%,87.6%,92.2%,93.8%,且临床疗效和浓度正相关。

该患者加用四联治疗前,眼部症状无明显改善。加用四联疗法后,眼睑下垂、视物成双的症状就有明显好转,其后症状甚至可以完全消失。停药后眼部症状再次出现并保持在稳定状态。该变化证明他克莫司对改善MG的眼部症状有效,且起效快慢和作用强度均呈浓度依赖性。达到较高浓度时,起效快并且能得到明显效果,但是血药浓度过高对患者机体各系统有较大损害,因此临床使用时应根据具体情况权衡利弊。

## 3 结论

MG虽然为临床少见病种,但我院作为全国神经免疫和肌病研究和治疗中心,每年有近200例住院的MG患者。随着难治性MG治疗的进展,他克莫司作为治疗新药应用的越来越多。他克莫司不良反应大、治疗窗窄,涉及到药物基因检测与治疗药物监测工作,同时他克莫司与多种药物、食物存在药物相互作用,需要临床药师为临床提供全面个体化的药学服务。此外,他克莫司治疗MG的最适浓度范围意见尚未一致,临床药师在工作中也应注意总结经验。

### 【参考文献】

- [1] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组,中国免疫学会神经免疫学分会.中国重症肌无力诊断和治疗专家共识[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2012,19(6):401-408.
- [2] Mitsui T, Kunishig M, Ichimiya M, et al. Beneficial effect of tacrolimus on myasthenia gravis with thymoma[J]. Neurologist, 2007, 13(2):83-86.
- [3] Niioka T, Kagaya H, Saito M, et al. Capability of utilizing CYP3A5 polymorphisms to predict therapeutic dosage of tacrolimus at early stage post-renal transplantation[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(1):1840-1854.
- [4] Ambudkar S V, Dey S, Hrycyna C A, et al. Biochemical, cellular and pharmacological aspects of the multidrug transporter[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1999, 39:361-398.
- [5] Undre N A, Stevenson P, Schafer A. Pharmacokinetics of tacrolimus: clinically relevant aspects[J]. Transplant Proc, 1999, 31(7A):21s.
- [6] 史天陆,孙言才,沈爱宗,等.他克莫司临床不良反应与防治[J].中国医院用药评价与分析,2009,9(1):67-69.
- [7] 陈凡,徐彦贵.他克莫司致器官移植后新发糖尿病机制研究进展[J].药品评价,2014,11(16):28-30.
- [8] Ponseti J M, Gamez J, Azem J, et al. Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients[J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1132(20):254-263.
- [9] 陈玉萍,王卫,王中魁,等.他克莫司治疗重症肌无力疗效及安全性评价[J].中华内科杂志,2013,52(7):567-569.