

· 临床研究 ·

吗替麦考酚酯与麦考酚钠肠溶片对肾移植受体血药浓度的影响

曾维胜 张长升 宋秘 祝敏 李同海 李珍

【摘要】 目的 探讨吗替麦考酚酯（MMF）与麦考酚钠肠溶片（EC-MPS）在同等生物效应剂量下对肾移植受体麦考酚酸（MPA）血药浓度和不良反应的影响。方法 回顾性分析106例活体供肾移植受体的临床资料。按肾移植术后服用不同药物分为两组，MMF组（M1组，62例）和EC-MPS组（M2组，44例）。两组受体的免疫抑制方案分别为M1组用他克莫司（FK506）+MMF+泼尼松，M2组用FK506+EC-MPS+泼尼松。分析两组受体服药后1、2、3周和1、2、3个月MPA血药浓度的变化情况、不良反应发生情况及服用药物所花费用。结果 采取同等生物效应给药，服药后第1、2、3周，第1、2、3个月时M1组MPA血药谷浓度比M2组低，各个时间点两组间比较，差异均有统计学意义（均为 $P<0.05$ ）。与M1组比较，M2组术后不良反应的发生率较低且症状较轻。采用同等生物学效应给药，M1组服用MMF所花费用1710元/月，M2组服用EC-MPS所花费用2736元/月，但M1组因治疗药物不良反应所产生费用远高于M2组。结论 同等的生物效应剂量下服用EC-MPS的患者相对服用MMF的患者能维持更高的MPA血药浓度并且不良反应更少。

【关键词】 肾移植；吗替麦考酚酯；麦考酚钠；血药浓度；急性排斥反应；不良反应；胃肠道症状；免疫抑制剂

【中图分类号】 R617, R692.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2018) 06-0007-05

Effect of mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium on blood concentration in renal transplant recipients Zeng Weisheng, Zhang Changsheng, Song Mi, Zhu Min, Li Tonghai, Li Zhen. Organ Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

Corresponding author: Li Zhen, Email: 24225695@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of mycophenolate mofetil (MMF) and enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) on the blood concentration of mycophenolic acid (MPA) and adverse events in renal transplant recipients at the equivalent biologically effective dose. **Methods** Clinical data of 106 recipients undergoing living-donor kidney transplantation were retrospectively analyzed. According to the drugs taken after renal transplantation, all recipients were divided into the MMF (M1 group, $n=62$) and EC-MPS groups (M2 group, $n=44$). In the M1 group, tacrolimus (FK506) + MMF + prednisone was delivered and FK506 + EC-MPS + prednisone was given in the M2 group. The changes of blood concentration of MPA were analyzed at 1-, 2-, 3-week, 1-, 2- and 3-month after drug administration. The incidence of adverse events and the drug cost were also analyzed. **Results** The drugs were administered at the same biologically effective dose. At each time point after drug administration, the trough blood concentration of MPA in the M1 group was significantly lower than that in the M2 group (all $P<0.05$). Compared with the M1 group, the incidence and severity of adverse events were significantly less in the M2 group. The cost of taking MMF in the M1 group was 1710 Yuan/month,

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.06.007

基金项目：云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项资金项目 [2017FE467 (-036)]

作者单位：650032 昆明医科大学第一附属医院器官移植中心

作者简介：曾维胜，男，1990年生，硕士研究生，研究方向为器官移植，Email: 1445356997@qq.com

通讯作者：李珍，女，1983年生，硕士，主管护师，研究方向为外科护理，Email: 24225695@qq.com

whereas 2 736 Yuan/month for taking EC-MPS in the M2 group. However, the cost of treating drug-induced adverse events in the M1 group was significantly higher than that in the M2 group. **Conclusions** Patients taking EC-MPS at the same biologically effective dose can maintain higher blood concentration of MPA and suffer from fewer adverse events than their counterparts receiving MMF.

【Key words】 Renal transplantation; Mycophenolate mofetil; Mycophenolate sodium; Blood concentration; Acute rejection; Adverse event; Gastrointestinal symptom; Immunosuppressant

肾移植是终末期肾病患者最好的替代疗法^[1]。在过去的近20年里,外科手术和免疫抑制治疗的重要进展提高了患者短期的存活率。霉酚酸(mycophenolic acid,MPA)类药物已经被证明是一种强效免疫抑制剂,可显著降低移植术后急性排斥反应及短期或长期移植肾失功的发生率,因此已常规用于肾移植术后^[2]。目前广泛应用的MPA类药物有两种,一种是吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil,MMF),为MPA的脂化前体药物;另一种是麦考酚钠肠溶片(enteric-coated mycophenolate sodium,EC-MPS),继MMF之后,能延长MPA释放的时间直至到达十二指肠^[3]。本文通过回顾性分析106例活体供肾移植受体的临床资料,进一步了解MMF和EC-MPS在同等生物效应剂量下对肾移植受体MPA血药浓度影响及不良事件的发生率,为指导临床个体化、经济化用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取昆明医科大学第一附属医院器官移植中心自2009年1月至2016年12月106例接受活体供肾移植的受体为研究对象。106例受体中,男78例,女28例,年龄(31±7)岁,体质量指数18.5~23.9 kg/m²。受体原发病包括慢性肾小球肾炎35例、高血压肾病33例、糖尿病肾病18例、多囊肾5例、肾病综合征11例、IgA肾病3例及其他1例。术前均进行血液透析,透析时间1~15个月。供、受体配型情况:血型鉴定符合输血原则,群体反应性抗体(panel reactive antibody,PRA)<10%,人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)相配情况按照活体器官移植的要求≥2个位点。

术前严格按照博鳌会议制定的《中国活体供肾肾脏移植指南》相关要求进行评估。受体入选标准:(1)均为首次接受肾移植手术;(2)术后采用的免疫抑制剂方案均为他克莫司(tacrolimus,FK506)+

MPA+泼尼松三联免疫抑制疗法;(3)术后肝功能指标正常。

1.2 分组

根据肾移植受体术后服用不同药物分为两组,MMF组(M1组,62例,其中男48例,女14例)和EC-MPS组(M2组,44例,其中男30例,女14例)。我中心常用的MMF类药物为MMF分散片(商品名:赛可平,杭州中美华东制药有限公司生产),每片250 mg,口服MMF后在全身吸收前,代谢为活性产物MPA;EC-MPS类药物为麦考酚钠肠溶片(商品名:米芙,瑞士诺华制药公司生产),每片180 mg或360 mg,麦考酚钠是MPA的钠盐。Budde等^[2]的研究表明EC-MPS 720 mg与MMF 1 000 mg之间具有生物等效性,即720 mg EC-MPS可提供与1 000 mg MMF相同摩尔当量的MPA。为了保证同等的生物效应剂量,赛可平每日剂量750 mg,米芙每日剂量540 mg。

1.3 手术方法

所有亲属供体均采取开放手术切取供肾,在供体手术开始后不久开始对受体进行手术。肾移植手术方法:经腰部切口,充分显露露血管,待供肾切取后用最短的时间完成血管吻合,按实际情况将供肾植入左髂窝或右髂窝,移植肾动脉与受体髂内动脉端端吻合,移植肾静脉与受体髂外静脉端侧吻合,输尿管、膀胱作隧道式包埋缝合。

1.4 术后免疫抑制剂方案

所有受体采用免疫诱导治疗,手术当日及术后第4日分别静脉滴注巴利昔单抗20 mg。手术当日到术后第3日逐日分别予以静脉滴注甲泼尼龙500、360、240、180 mg冲击治疗,术后第4日改为口服泼尼松80 mg,以后逐日递减10 mg至20 mg为止,维持3~6个月。术后第3日起,M1组采用口服FK506+MMF+泼尼松,M2组口服FK506+EC-MPS+泼尼松。定期监测血药浓度并根据血药浓度变化调整FK506用量,两组受体

FK506 血药浓度 3 个月以内维持在 10~20 ng/mL, 3 个月以后维持在 5~10 ng/mL。MMF 和 EC-MPS 的剂量保持不变。

1.5 血药浓度测量方法

国内外的研究表明:MPA 血药谷浓度为 1~3.5 $\mu\text{g/mL}$ 时与国际 MPA 治疗药物监测讨论会议推荐 0~12 h 药-时曲线下面积 (area under curve, AUC_{0-12}) 有效暴露量 30~60 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 之间存在紧密的相关性^[3-6], 而 AUC_{0-12} 需要服药后多次采血, 不便于临床应用。所以本中心采样时间为服用同一剂量的 MPA 至少 1 周, 即 MPA 血药浓度达到稳定后进行血样采集, 清晨服用免疫抑制剂前 0.5 h, 取患者静脉血 2 mL 分离血浆, 采用二维高效液相色谱法测定 MPA 血药谷浓度。

1.6 研究方法

分析两组受体服药后 1、2、3 周和 1、2、3 个月 MPA 血药浓度的变化情况、不良反应发生情况及服用药物所花费用。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计量资料采用均数 \pm 标准差表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料采用率表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受体服药后 MPA 血药谷浓度的比较

虽然采取同等生物效应给药, 但服药后第 1、2、3 周, 第 1、2、3 个月测量的 M1 组 MPA 血药谷浓度比 M2 组低 (图 1), 各个时间点两组间比较, 差异均有统计学意义 (均为 $P < 0.05$)。

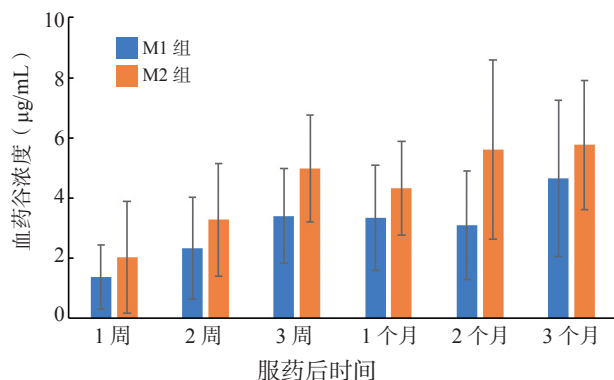


图 1 两组受体服药后 MPA 血药谷浓度的比较

Figure 1 Comparison of trough serum concentrations of MPA of recipients between two groups after administration

2.2 两组受体服药后不良反应的发生情况

两组受体服药后不良反应发生情况见表 1。M1 组与 M2 组术后均出现不同程度的胃肠道不良反应, 与 M1 组比较, M2 组发生率较低且症状较轻。M1 组术后重症肺部感染 5 例, 其中 1 例因重症肺部感染死亡, M2 组重症肺部感染 1 例; M1 组发生急性排斥反应 4 例, M2 组仅 1 例; M1 组发生移植肾功能丧失 1 例; 另外, M1 组发生移植肾功能延缓恢复 1 例, M2 组术后 2 个月超声发现移植肾轻度积水 1 例。

表 1 两组受体服药后不良反应发生情况

Table 1 The incidence of adverse events of recipients between the two groups after administration [n (%)]

组别	n	重症肺部感染	中重度胃肠道症状	急性排斥反应	移植物失功	其他
M1 组	62	5 (8)	9 (15)	4 (6)	1 (2)	1 (2)
M2 组	44	1 (2)	2 (5)	1 (2)	0	1 (2)

2.3 两组受体的所花费用

按照我省药品监督局定价: 赛可平 380 元/盒, 米芙 760 元/盒, 采用同等生物学效应给药, 赛可平每日剂量 750 mg, 米芙每日剂量 540 mg, M1 组服用 MMF 所花费用 1 710 元/月, M2 组服用 EC-MPS 所花费用 2 736 元/月。但 M1 组治疗药物不良反应所产生费用远高于 M2 组, 如重症肺部感染使用美罗培南等高级别抗生素, 重度胃肠道症状使用保护胃黏膜药、肠外营养, 急性排斥反应使用肾上腺皮质激素 (激素)、免疫球蛋白等产生费用较高。

3 讨论

肾移植术后免疫抑制剂在临床广泛应用, 提高了移植物的存活率, 改善了患者的生存质量, 早已被临床公认^[7]。MPA 类药物 + FK506 + 激素是目前肾移植受体术后免疫抑制治疗的理想方案。FK506 治疗窗窄, 药代动力学个体差异大^[8], 受体血药浓度过低时易因移植物的排斥反应导致移植失败, 过高时易导致感染及肝、肾毒性的发生, 对于移植术后早期的受体尤为危险^[9]。保持一定的 MPA 血药浓度可以降低 FK506 的血药浓度而不引起排斥反应, 从而降低肝、肾毒性并保证移植物的存活。因此进行 MPA 的血药浓度监测, 及其相关不良反应和产生的经济费用的研究, 有利于 MPA 类药物的经济化、个体化合理应用。

尽管 AUC_{0-12} 被广泛认为是最好的监测整体药物暴露的指标,但其需要多次采血,用于临床日常 AUC_{0-12} 监测不切实际^[10]。正是由于这个原因,大多数移植中心采用单点采样。我中心采用移植受体服用同一剂量的 MPA 至少 1 周,即 MPA 血药浓度达到稳定后进行血样采集,采样时间为清晨服用免疫抑制剂前 0.5 h,测定 MPA 血药谷浓度。目前临床上 MPA 类药物主要有 MMF 和 EC-MPS 两种,我们的研究发现同等的生物效应剂量下服用 EC-MPS 的患者具有更高的 MPA 血药浓度。这可能因为一方面 EC-MPS 是基于 MPA 的钠盐取代了 MMF 中的酯基团,这一分子结构上的变化去除了酯基团对消化道的不良反应^[11],从而去除影响 MPA 吸收的因素增加了其吸收;另一方面 EC-MPS 是有肠衣包裹的肠溶制剂,能延长 MPA 释放的时间直到到达十二指肠才释放,能减少 MPA 对胃的刺激及在胃中的破坏,从而增加 MPA 的吸收。研究证明,血液中 MPA 的暴露剂量高对降低急性排斥反应和短期、长期移植物失功的发生率是有效的^[12]。

自上世纪 90 年代 MMF 上市以来,以其确切的免疫抑制疗效获得临床医师的认可,但是其对机体产生的不良反应包括胃肠道紊乱(特别是腹泻)、各种机会性感染(肺部感染尤为凶险)及造血系统抑制和贫血也随之明显增加^[13]。这些并发症易导致患者的药物依从性降低,常发生患者私自减少 MMF 剂量的情况,从而导致移植物排斥的风险增加,影响移植物和患者的存活率^[14]。之后研发的 EC-MPS 是 MPA 的肠溶钠盐剂型,很多研究证实其在维持较高 MPA 血药浓度时药物不良反应明显低于 MMF。姚志勇等^[15]的研究报道,服用 EC-MPS 患者尽管保持较高的 MPA 血药浓度,但是胃肠道症状很少;Martinez-Mier 等^[12]的研究报道,服用 EC-MPS 的患者胃肠道症状的发生率显著降低,且对于不耐受胃肠道症状的患者,EC-MPS 是经济实惠的选择。我们的研究发现,虽然患者每月服用 MMF 的药品成本低于服用 EC-MPS,但 MMF 所产生的不良反应的经济负担远大于 EC-MPS。对于经济条件差而又能耐受 MMF 相关不良反应的患者,可以选用 MMF;对于经济条件允许且不耐受 MMF 相关不良反应的患者,可用 EC-MPS 替换 MMF,可明显改善肾移植术后胃肠道相关症状和提高患者生活质量^[16]。EC-MPS 替换安全有效,有助于优化患者移植肾的功能和提高生活质量。这些改善

最终转化为患者对药物依从性的提高,可进一步提高移植物存活率。

另外,有关研究表明经 EC-MPS 治疗的受体,其经活组织检查证实的急性排斥反应的发生率低于经 MMF 治疗的受体^[17]。接受老年供肾的肾移植年轻受体是活体供肾移植急性排斥反应发生的独立危险因素^[18],笔者认为接受老年供肾的肾移植年轻受体选用 EC-MPS 免疫抑制方案有助于降低排斥反应发生率,提高肾移植效果。

综上所述,同等的生物效应剂量下服用 EC-MPS 的患者相对服用 MMF 的患者能维持更高的 MPA 血药浓度并且不良反应更少。因此,在患者经济条件允许的前提下,建议首选 EC-MPS 免疫抑制方案;若患者能耐受 MMF 的不良反应并且经济条件差,可以选用 MMF 从而减轻经济负担;接受老年供肾的肾移植年轻受体,建议首选 EC-MPS 免疫抑制方案。临床上可根据不同肾移植患者的个体情况,科学地选择个体化、经济化的术后免疫抑制方案。

参考文献:

- [1] THURET R, KLEINCLAUSS F, TERRIER N, et al. Challenges in renal transplantation[J]. Prog Urol, 2016, 26(15): 1001-1044. DOI: 10.1016/j.purol.2016.09.056.
- [2] BUDDÉ K, GLANDER P, KRÄMER BK, et al. Conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in maintenance renal transplant recipients receiving tacrolimus: clinical, pharmacokinetic, and pharmacodynamic outcomes[J]. Transplantation, 2007, 83(4): 417-424.
- [3] 李朋梅, 张相林, 唐崑, 等. 人血浆中霉酚酸浓度测定方法研究及药物监测应用[J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(19): 1490-1493. DOI: 10.3321/j.issn:1001-2494.2007.19.015.
LI PM, ZHANG XL, TANG K, et al. Determination of mycophenolic acid concentration in human plasma and its application to therapeutic drug monitoring in renal transplantation patient[J]. Chin Pharmaceut J, 2007, 42(19): 1490-1493. DOI: 10.3321/j.issn:1001-2494.2007.19.015.
- [4] 李沭, 陈文倩, 张相林. 肾移植患者术后免疫抑制治疗中的吗替麦考酚酯药物暴露分析[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(7): 602-608. DOI: 10.11669/cpj.2017.07.017.
LI S, CHEN WQ, ZHANG XL. Analysis of mycophenolate mofetil exposure in kidney transplant patients receiving immunosuppressive therapy[J]. Chin Pharmaceut J, 2017, 52(7): 602-608. DOI: 10.11669/cpj.2017.07.017.

- [5] MATHEW BS, FLEMING DH, ANNAPANDIAN VM, et al. A reliable limited sampling strategy for the estimation of mycophenolic acid area under the concentration time curve in adult renal transplant patients in the stable posttransplant period[J]. *Ther Drug Monit*, 2010, 32(2): 136-140. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181cd550f.
- [6] JIA Y, PENG B, LI L, et al. Estimation of mycophenolic acid area under the curve with limited-sampling strategy in Chinese renal transplant recipients receiving enteric-coated mycophenolate sodium[J]. *Ther Drug Monit*, 2017, 39(1): 29-36. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000360.
- [7] 吕海金, 易慧敏. 实体器官移植受者的免疫功能测定研究进展[J]. *器官移植*, 2014, 5(4): 257-260. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2014.04.014.
- LYU HJ, YI HM. Advance on detection of immune function of recipients after solid organ transplantation[J]. *Organ Transplant*, 2014, 5(4): 257-260. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2014.04.014.
- [8] CALABRESE DR, FLOREZ R, DEWEY K, et al. Genotypes associated with tacrolimus pharmacokinetics impact clinical outcomes in lung transplant recipients[J]. *Clin Transplant*, 2018: e13332. DOI: 10.1111/ctr.13332.
- [9] WANG P, MAO Y, RAZO J, et al. Using genetic and clinical factors to predict tacrolimus dose in renal transplant recipients[J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 11(10): 1389-1402. DOI: 10.2217/pgs.10.105.
- [10] FILLER G, ALVAREZ-ELÍAS AC, MCINTYRE C, et al. The compelling case for therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil therapy[J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(1): 21-29.
- [11] PARK S, KIM YS, LEE J, et al. Reduced tacrolimus trough level is reflected by estimated glomerular filtration rate (eGFR) changes in stable renal transplantation recipients: results of the OPTIMUM phase 3 randomized controlled study[J]. *Ann Transplant*, 2018, 23: 401-411. DOI: 10.12659/AOT.909036.
- [12] MARTINEZ-MIER G, SALAZAR-RAMIREZ A. The cost of gastrointestinal adverse events and the impact of dose-reductions/discontinuations on acute rejection in kidney transplant patients of mycophenolate mofetil-related compared to enteric-coated mycophenolate sodium: a pharmacoeconomic study[J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(2): 588-595. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.02.017.
- [13] FENG JJ, ZHANG LW, ZHAO P, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium given in combination with tacrolimus has a lower incidence of serious infections in Asian renal-transplant recipients compared with mycophenolate mofetil[J]. *Int J Clin Pract Suppl*, 2015(183): 1-7. DOI: 10.1111/ijcp.12660.
- [14] YAO X, HUANG H, WEI C, et al. Limited sampling strategy for mycophenolic acid in Chinese kidney transplant recipients receiving enteric-coated mycophenolate sodium and tacrolimus during the early posttransplantation phase[J]. *Ther Drug Monit*, 2015, 37(4): 516-523. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000170.
- [15] 姚志勇, 孙斌, 洪泉, 等. 肾移植术后分别应用麦考酚钠和吗替麦考酚酯两种免疫抑制方案的比较[J]. *武警后勤学院学报(医学版)*, 2015, 24(6): 434-437.
- YAO ZY, SUN B, HONG Q, et al. Comparison between the two immunosuppressive regimens after renal transplantation: enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil[J]. *J Log Univ PAP (Med Sci)*, 2015, 24(6): 434-437.
- [16] HWANG HS, HYOUNG BJ, KIM S, et al. Improved gastrointestinal symptoms and quality of life after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in renal transplant patients receiving tacrolimus[J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(12): 1759-1765. DOI: 10.3346/jkms.2010.25.12.1759.
- [17] LANGONE A, SHIHAB F, PANKEWYCZ O, et al. Long-term dosing patterns of enteric-coated mycophenolate sodium or mycophenolate mofetil with tacrolimus after renal transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2014, 28(9): 961-967. DOI: 10.1111/ctr.12392.
- [18] 王振, 钱叶勇, 李昆, 等. 活体供肾移植急性排斥反应发生与供受者年龄的关系[J]. *解放军医学院学报*, 2015, (10): 1025-1028. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2015.10.017.
- WANG Z, QIAN YY, LI K, et al. Relationship between acute rejection in living donor kidney transplantation and age of donors and recipients[J]. *Acad J Chin PLA Med Sch*, 2015, (10): 1025-1028. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2015.10.017.

(收稿日期: 2018-08-21)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)