

心脏移植术后早期环孢素 A 血药浓度测定分析

牟燕,王鹏,宋琳琳,顾卫平(山东省千佛山医院药剂科,济南 250014)

摘要 目的 探讨心脏移植术后早期环孢素 A 的使用。方法 监测 8 例原位心脏移植受者术后早期体内环孢素 A 的全血谷浓度,并对结果进行分析。结果 心脏移植术后早期受者体内环孢素 A 血药浓度波动幅度大而不规则,其影响因素包括体液的外泄、支持治疗、多种药物的使用、患者肝肾功能等。结论 应及时调整环孢素 A 的给药剂量,控制 CsA 血药浓度在有效范围。

关键词 心脏移植;CsA;血药浓度

中图分类号 R969.3

文献标识码 A

文章编号 1672-8157(2005)04-0014-03

Analysis on the early blood concentration of CsA in patients with heart transplantation

MU Yan,WANG Peng,SONG Lin-lin et al(Shandong Qianfoshan Hospital,Jinan 250014)

ABSTRACT **Objective** To investigate the early use of cyclosporine A in patients undergone orthotopic heart transplantation.**Methods** Analyze trough concentration of CsA in whole blood of eight patients.**Results** The concentration of CsA was fluctuated irregularly.The factors which affect the result including the loss of succus,sustainable treatment,the use of several drugs,the patient's liver and renal function.**Conclusion** We should adjust the dosage of CsA to keep the concentration within the proper therapeutic window which is ideal for heart transplants recipients.

KEY WORDS Orthotopic heart transplantation;Cyclosporine A;Concentration

同种异体原位心脏移植是治疗各种原因所致终末期心脏病的有效方法^[1]。心脏移植的免疫抑制治疗是关系到心脏移植术后能否长期存活的关键因素之一^[2]。环孢素 A(Cyclosporine A,CsA)是目前器官移植受者术后抗排斥反应的非常有效的第二代免疫抑制剂^[3]。由于 CsA 的生物利用度和药动学存在个体差异、同一个体在不同时期的差异性很大、不同患者对 CsA 的敏感性和耐受性也存在一定的区别,因此,在治疗过程中应监测其血药浓度,确定适合患者个体的治疗窗范围,从而减少因 CsA 浓度过高所致的肝肾毒性或因浓度过低导致的排斥发生。

心脏移植术后初期病人处于特殊的生理、病理状态,这个时期由于大量的支持疗法和药物治疗以及其他各种因素的影响,血药浓度波动很大。本文就我院几例心脏移植受者术后初期 CsA 血药浓度监测结果进行分析和探讨,以供参考。

1 材料与方法

1.1 病例资料

男性 5 例,女性 3 例,平均年龄(42.25±5.5)岁,8 例病人均为扩张性心肌病或肥厚性心肌病,心功能Ⅳ级。

1.2 用药方法

术前 24h 受者口服 CsA 100mg~150mg,术中给予甲强龙 120mg,抗排斥反应发生,术后拔除气管插管后开始口服 CsA 2mg/kg~3mg/kg,1 次/12h,具体给药剂量按 CsA 血药浓度测定值调整。

1.3 血药浓度监测点及标本采集

心脏移植术后初期 CsA 血药浓度于每日 8:00、20:00 常规监测,在监测点时,采集输液侧对侧静脉血 1mL。

1.4 仪器与试剂

TDx 全自动荧光偏振免疫分析仪,CsA 单克隆抗体试剂盒、标准曲线和质控品(美国 Abbott 公司)。

1.5 方法

所有标本均在收到样本后立即用 TDx 仪以荧光偏振免疫法 (FPIA) 测定 CsA 血药浓度。具体操作为：在离心管中 , 加混匀后的抗凝血 150μ L , 加入红细胞溶解剂 50μ L , 蛋白沉淀剂 300μ L , 混合振荡 30s , 将离心管置高速离心机内离心 5min , 取上清液置 TDx 仪

内测定。同时 , 对全血标准质控中的血样标本进行测定 , 确保测定结果可信。

2 结果

各例心脏移植受者术后初期服药量与体内 CsA 血药浓度见表 1

表 1 各例心脏移植受者术后 CsA 服药量与体内 CsA 血药浓度

术后时间(d)	服药时间	服药量(mg)/浓度(ng/mL)							
		病例 1	病例 2	病例 3	病例 4	病例 5	病例 6	病例 7	病例 8
1	8:00	0/69.9	0/24.59	125/48.04	100/-	150/-	0/-	125/-	150/-0/433.8
	20:00	200/-	0/-	125/175.42	100/195.31	150/183.25	100/-	100/285.15	6
2	8:00	125/228.86	0/10.29	125/245.68	50/333.10	150/-	150/57.31	125/301.92	150/55.94
3	8:00	125/202.34	50/28.05	75/384.55	50/348.41	100/456.74	125/207.69	75/322.41	125/269.68
	20:00	100/442.33	100/93.93	75/320.51	50/248.00	150/224.97	150/196.07	100/220.62	150/195.60
4	8:00	75/438.17	100/148.02	125/194.47	75/227.47	150/270.84	150/222.93	125/219.02	125/421.17
5	8:00	75/309.78	50/175.01	100/213.82	75/259.88	150/276.29	150/125.36	50/535.73	75/615.40
	20:00	75/225.52	100/124.01	125/208.00	100/184.82	200/137.96	150/151.56	125/287.65	125/238.32
6	8:00	100/200.51	50/306.02	100/244.95	50/335.21	200/185.45	125/212.61	75/358.82	100/312.81
7	8:00	125/430.22	50/147.84	100/243.68	100/232.32	200/183.46	150/243.21	75/539.86	125/318.15
	20:00	75/-	50/226.79	100/-	100/248.21	200/176.59	125/-	100/332.68	125/244.89
8	8:00	75/317.32	50/177.72	100/258.11	75/322.44	150/246.82	150/164.89	100/430.13	100/421.31
	20:00	75/-	50/-	100/-	75/-	200/207.23	150165.23	100/309.44	125/212.88
9	8:00	125/194.23	50/149.41	100/266.25	75/260.17	150/315.59	150/204.77	75/449.24	125/290.39
	20:00	100/362.66	50/-	100/-	75/-	150/248.30	150/-	50/-	100/-
10	8:00	100/257.42	100/126.81	125/249.63	75/319.05	150/276.98	125/312.83	75/307.49	125/222.30
	20:00	125/	50/-	100/-	75/-	150/283.32	125/-	75/-	150/-
11	8:00	125/277.60	100/183.29	125/249.87	75/263.49	150/296.55	125/293.59	75/279.04	125/264.29
	20:00	100/331.98	100/-	125/-	75/	125/309.54	125/-	75/-	125/-

3 讨论

3.1 心脏移植受者术后初期体内 CsA 血药浓度变化趋势具有不可预测性

体内 CsA 血药浓度的变化与给药剂量的变化不呈正相关 , 且波动幅度大。如表 1 , 病例 1 术后第 7d 在 CsA 给药剂量不变的情况下 , 血药浓度从 169.36ng/mL 上升到 430.22ng/mL , 病例 8 术后第 5d , CsA 血药浓度从 280ng/mL 上升到 615.40ng/mL。

3.2 血药浓度异常波动的原因

3.2.1 体液的外泄

心脏移植术后初期的病人 , 临床上常有大量渗出现象 , 液体泄出体外。由于 CsA 与红细胞有特殊的亲和力 , 泄

出液中红细胞越多 , 对体内 CsA 血药浓度的测定结果影响越大。

3.2.2 支持治疗

为维持心脏移植术后初期病人基本的生命体征 , 临床上常给病人使用白蛋白及红细胞等。文献报道 , 白蛋白的使用可以增加 CsA 的蛋白结合率 , 红细胞则可以延长 CsA 在体内的滞留时间 , 从而导致 CsA 的体内消除速度减慢^[4]。

3.2.3 药物相互作用的影响

心脏移植术后初期 , 患者合并使用了大量药物 , 某些药物对 CsA 的血药浓度有很大影响。术后使用洛赛克预防和治疗应激性溃疡 , 该药能通过加速 CsA 的代

谢,使 CsA 血药浓度降低^[5]。

术后预防感染往往应用广谱抗菌素、抗病毒药(更昔洛韦)一周左右,对发生术后感染的受者还要根据感染的情况选用适当的抗生素对症治疗,应注意这些药物对 CsA 血药浓度的影响,在药物使用和撤离时适当调整 CsA 的用量。如更昔洛韦能使 CsA 吸收加快、消除减慢^[6]。氟康唑可抑制 CYP 酶的活性,从而竞争性抑制 CsA 的代谢,使 CsA 血药浓度升高。但病例 6 在术后第 7d 加用氟康唑 50mg, qd, CsA 血药浓度变化不明显,可能是由于氟康唑只有 11% 的剂量通过 CYP 酶代谢,低剂量氟康唑不足以影响 CYP 酶所致^[7]。

术后地尔硫草的应用导致 CsA 血药浓度升高。CsA 主要经肝脏的细胞色素 P450 酶系代谢,地尔硫草为肝药酶抑制剂,使 CsA 代谢减慢,从而在体内蓄积。病例 5 自术后第 8d、病例 6 自术后第 9d、病例 7 和病例 8 自术后第 4d 起分别加服地尔硫草 30mg bid, CsA 给药剂量减少,浓度都有不同程度的升高。有文献报道地尔硫草能明显提高受者 CsA 血药浓度^[8],因此在临床中地尔硫草和 CsA 联用可以减少 CsA 用量,减轻患者的经济负担,地尔硫草还能减轻 CsA 对肾血管的收缩,减少肾小管空泡变性,从而降低 CsA 肾毒性的发生率^[9],但其对移植受者长期生存的影响还需要进一步探索。

3.3 其他影响因素

CsA 主要由肝脏代谢排泄,肝功能的情况与 CsA 的代谢和排泄密切相关,肝功能异常导致 CsA 的代谢和排泄减慢,造成 CsA 在体内的积累,使 CsA 血药浓度升高,故应适当调整 CsA 的用量。患者的饮食对 CsA 血药浓度也有影响,高脂肪饮食可使 CsA 的生物利用度提高^[10]。此外,采血时因各种原因造成血样中的部分凝血块,会使测定结果偏低^[11]。

综上所述,心脏移植术后初期病人体内 CsA 血药浓度大幅度、不规则的波动,应寻找影响血药浓度变化的可能因素,及时调整 CsA 的给药剂量,控制 CsA 血药浓度在有效范围,对于提高心脏移植的成功率,降低其毒性和不良反应具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] Smith L, Farroni J, Baillie BR *et al.* Heart transplatation an answer for end-stage heart failure [J]. Crit Care Nurs Clin North Am 2003, 15(4): 489.
- [2] 郑奇军, 蔡振杰, 俞世强, 等. 心脏移植术后的免疫抑制治疗[J]. 第四军医大学学报, 2004, 25(10): 926.
- [3] 黄春新, 周广耀. 肾移植术后中、后期 CsA 血药浓度监测分析[J]. 中国误诊学杂志, 2002, 2(1): 64.
- [4] 陈莲珍, 王育琴. 影响环孢素 A 血药浓度的因素和干预对策[J]. 中国药学杂志, 2001, 36(4): 277.
- [5] 李芹, 赵秀杰, 唐绍芬, 等. 环孢素 A 人体药动学影响因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(7): 431.
- [6] 闫正华, 王茂义, 黄猛, 等. 肾移植患者应用更昔洛韦后环孢素 A 的药动学及生化指标的研究[J]. 西安医科大学学报, 1999, 20(2): 182.
- [7] Canafax DM, Graves NM, Hilligoss DM *et al.* Increased cyclosporine levels as a result of simultaneous fluconazole and cyclosporine therapy in renal transplant recipients: a double-blind randomized pharmacokinetic and safety study[J]. Transplantation Proceedings, 1991, 23(1 Pt 2): 1041.
- [8] McDonald SP, Russ GR. Associations between use of cyclosporine sparing agents and outcome in kidney transplant recipients[J]. Kidney Int, 2002, 61(6): 2259.
- [9] Rodicio JL. Calcium antagonists and renal protection from cyclosporine nephrotoxicity: long-term trial in renal transplantation patients[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2000, 35(3 Suppl): S7.
- [10] Gupta SK, Benet LZ. High-fat meals increase the clearance of cyclosporine[J]. Pharmaceut Res, 1990, 7: 46.
- [11] 李明春, 梁东升, 纪松岗, 等. 环孢素 A 临床血药浓度监测影响因素分析[J]. 中国药房, 1996, 7(6): 269.

(收稿日期: 2005-05)

欢迎订购《北京市医疗保险中成药应用指南》

为了帮助广大医务工作者和人民群众合理选购和正确使用中成药,由解放军总医院组织专家编写了《北京市医疗保险中成药应用指南》。本书共收录了 590 余种中成药和 47 种民族药。内容通俗、科学实用,欢迎选购。

订 价: 每本 35 元, 邮购另加 10%。

联系电话: 010-66937426 66936427 联系人: 赵夕秋

地 址: 北京市复兴路 28 号解放军总医院中药房 100853