

心脏移植术 1例的环孢菌素 A 全血浓度监测

赵荣伟 马 珂

(浙江省人民医院药剂科 杭州 310014)

提要 介绍 1例终末期扩张型心脏病患者完成同种异体原位心脏移植术后,进行环孢菌素 A (CsA)全血浓度监测。用 CsA 强的松和硫唑嘌呤行免疫抑制治疗,采用荧光偏振免疫分析法 (FPIA)测定 CsA 全血谷浓度。结果表明采用小剂量联合用药,术后 9个月 CsA 的稳态全血谷浓度维持在 50~ 250 ng/ml范围内可行,并探讨了药物的相互作用。

关键词 心脏移植 环孢菌素 A 血药浓度监测

1967年 12月南非的 Barnard^[1]首次同种异体原位心脏移植成功,但由于当时术后免疫抑制治疗不当等原因,致使该治疗进展缓慢。自 CsA用于免疫抑制治疗之后^[2],心脏移植存活率明显提高。但 CsA个体药动学差异大,毒副作用强,故监测 CsA血浓度对于指导临床合理用药意义重大。浙江省人民医院 1997年 6月对 1例终末期扩张型心脏病患者施行原位心脏移植术,至今已快两年,肝、肾功能正常,未发现严重急性排斥反应。术后采用 FPIA 监测 CsA全血谷浓度。

1 材料与方法

1.1 临床资料

患者,男,38岁,体重 53 kg,术前诊断为终末期扩张型心肌病。供体,男,23岁,为脑死亡者。供、受体血型相同,淋巴细胞毒性试验在正常范围,HLA组织配型相容性较好。术后至今已快两年,肝、肾功能正常,血压为 15.96/11.97 kPa (120/90 mm Hg)。术后 2个月 5次心内膜心肌活检 (EMB)均为 1A级(灶性轻度急性排斥反应),术后 3月、6月两次心内膜心肌活检均为 0级,显示无排斥反应。心功能从Ⅳ级恢复到Ⅰ级,生活质量良好,已参加正常工作。

1.2 仪器与试剂

全自动荧光偏振免疫分析仪 (TDx)及 CsA 全血单克隆分析试剂盒 (美国 Abbott公司生产)。CsA口服液 (赛斯平,华东制药厂生产)。

1.3 给药方法及剂量

术前 4h CsA 200 mg 口服,甲基强的松 300 mg 静注。术后 CsA 100 mg, q12 h分早晚两次服用。因稳态

CsA血药浓度要求调整给药剂量。维持免疫抑制治疗采用 3种抗排斥免疫抑制药物联合应用 (简称三联),即 CsA合并硫唑嘌呤 50 mg q12 h,强的松 15 mg q8 h,以后随时间逐量递减。

1.4 测定方法

给药前 1h 抽取 2~ 3 ml 静脉血,抗凝后得到全血样品,用 TDx 分析仪测定,浓度为全血谷浓度。

2 结果

患者全血样品用 FPIA,质控样品平行测定值均在允许范围内。用药后不同时期 CsA全血谷浓度数据见表 1。

Table 1 Results of blood concentration monitoring of CsA

| Time after operation (days) | Trough concentration (ng/ml) | Time after operation (days) | Trough concentration (ng/ml) | Time after operation (days) | Trough concentration (ng/ml) |
|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 3 | 100.8 | 28 | 23.23 | 58 | 155.4 |
| 4 | 117.9 | 30 | 196.6 | 61 | 159.6 |
| 6 | 244.8 | 33 | 212.9 | 69 | 187.2 |
| 8 | 242.1 | 35 | 312.7 | 78 | 136.1 |
| 10 | 295.2 | 36 | 307.7 | 87 | 182.3 |
| 12 | 315.8 | 37 | 223.6 | 96 | 137.2 |
| 14 | 266.2 | 38 | 180.4 | 129 | 128.6 |
| 16 | 231.3 | 39 | 185.5 | 149 | 118.8 |
| 18 | 231.2 | 42 | 153.7 | 169 | 106.3 |
| 20 | 199.9 | 45 | 174.8 | 196 | 62.6 |
| 22 | 205.0 | 49 | 143.2 | 234 | 72.6 |
| 25 | 228.5 | 54 | 144.4 | 268 | 70.3 |

3 讨论

3.1 CsA全血浓度与临床疗效及毒性密切相关。通过

用,这是术后用药最佳治疗效果。早期心脏移植都采用大剂量疗法,CsA血浓度普遍较高,毒副作用大。如哈尔滨医科大学附二院 1994年 4月的 1例^[3],同为三联法,用 TDx测定术后 CsA谷浓度,一周后为 1096 ng/ml,2个月为 650.6 ng/ml。现提倡小剂量用药^[4,5],而国内尚未见实例报道。用小剂量联合用药,控制 CsA全血稳态谷浓度范围为:术后第一个月 200~250 ng/ml,2~3个月 150~200 ng/ml,4~6个月 100~150 ng/ml,7个月至今 50~100 ng/ml。病人肝、肾功能正常,血压为 15.96/11.97 kPa (120/90 mmHg),表明毒副作用较少。而术后 2个月 5次心内膜心肌活检(排斥反应检测的唯一可靠指标)均为 1A级(灶性轻度急性排斥反应),术后 3月、6月两次心内膜心肌活检均为 0级,显示无排斥反应。监测结果及病人现况证明小剂量联合用药的可行性。

3.2 药物相互作用是影响 CsA血浓度的重要因素。关于肾脏移植用 CsA后发生的药物相互作用报道甚多,而心脏移植方面的报道则很少。通过此例心脏移植 CsA浓度监测,发现头孢呋辛(西力欣、新菌灵)、头孢他啶(复达欣)、氧氟沙星(泰利必妥)等都对 CsA血药浓度无影响,这与肾脏移植 CsA药物相互作用一致^[6,7]。而诺氟沙星(氟哌酸)却例外,术后第 34天服用 0.2 g tid,在 CsA剂量由 100 mg q12h调低至 80 mg

q12h的情况下,CsA血药浓度仍由 212.9 ng/ml升到 307.7 ng/ml,升高近 50%,而相同合并用药情况下,肾脏移植患者的 CsA血药浓度却无影响,这同 Thomson^[7]等人的报道一致。由此可见,心脏移植患者在借鉴肾脏移植用药经验的同时,严格监测 CsA的血药浓度是非常必要的。

参 考 文 献

- 1 Barnard CN. The operation of a human cardiac transplant. An interim reported of a successful operation performed at Grootl Schuur Hospital. Cape Town Safr Med J, 1967, 41, 1271
- 2 Heimbeckder RO. Transplantation the cyclosporine revolution. Can J Cardiol, 1985, 1: 354
- 3 关振中,李学奇等.原位心脏移植成功一例经验.中华心血管病杂志,1996,24(1): 41
- 4 夏求明,田伟忱.原位同种心脏移植 1例报告.中华胸心血管外科杂志,1994,10: 2
- 5 刘晓程,张代富.同种原位心脏移植 2例.中华胸心血管外科杂志,1994,10: 5
- 6 徐峰,吴朝晖.3种头孢菌素对肾功能及环孢素血浓度的影响.中国抗生素杂志,1997,22(3): 223
- 7 陈世铭主编.药物不良反应相互作用的临床意义及处理.北京:中国科学技术出版社,1993. 591

A CASE OF WHOLE BLOOD CONCENTRATION MONITORING OF CYCLOSPORINE A AFTER HEART TRANSPLANTATION

Zhao Rongwei Ma Ke

(Zhejiang Provincial people's Hospital Hangzhou 310014)

ABSTRACT Reported here was a case of whole blood concentration monitoring of CsA in patient with dilating cardiomyopathy at end phase who has received homologous and orthotopic heart transplantation. The immunosuppressive therapy included CsA, prednisone and azathioprine. Fluorescence polarization immunoas-

say was employed to analyse whole blood trough concentration of CsA. The result showed that it was practicable to adopt low-dose combination therapy with constant concentration varying from 50 to 250 ng/ml within 9 months after operation. The drug interaction was also discussed here.

Key Words Heart transplantation Cyclosporine A Blood concentration monitoring