

临床药师参与1例心脏移植患儿的药物治疗实践

孙萍萍*,高翔,叶丽君,陈杰,闫佳佳,何秋毅,李佳,黎曙霞*(中山大学附属第一医院药学部,广州 510008)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)11-1554-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.11.40

摘要 目的:探讨临床药师参与心脏移植患儿药物治疗的作用。方法:临床药师参与华南地区首例心脏移植患儿术后轻度免疫排斥反应治疗,通过查阅相关文献、借鉴肾移植相关治疗经验,为患儿提供他克莫司代谢型基因的检测、霉酚酸酯药-时曲线下面积(AUC)测算等药学监护。结果:测定患儿他克莫司代谢酶细胞色素P₄₅₀(CYP)3A5基因型为慢代谢型。经临床药师建议,医师调整给药方案为他克莫司4 mg/d,并以白水空腹送服,根据稳态血药浓度调整剂量,他克莫司血药浓度达到有效治疗窗;糖皮质激素强的松用量也尽早尽快梯度减少,术后每5~7 d减量2.5 mg,出院后强的松剂量为7.5 mg/d。结论:临床药师根据药物的药动学特点,结合患者病理生理情况,通过参与制定心脏移植患儿的治疗方案,提高患儿的血药浓度,降低排斥与不良反应发生率,使患儿获得最佳治疗。

关键词 临床药师;心脏移植;儿童;药学干预

Practice of Clinical Pharmacists Participating in Medication for One Case of Child with Heart Transplant

SUN Ping-ping, GAO Xiang, YE Li-jun, CHEN Jie, YAN Jia-jia, HE Qiu-yi, LI Jia, LI Shu-xia (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510008, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the role of clinical pharmacists participating in medication for children with heart transplant (HT). **METHODS:** Clinical pharmacists participated in the immune suppression scheme of medication for the first child with HT who suffered from postoperative injection in South China. Related literatures were consulted and experience in the treatment of renal transplantation was learned to provide pharmaceutical care, including the testing for the tacrolimus metabolism genes of patients and estimating of the area under curve (AUC) in mycophenolic acid drugs, etc. **RESULTS:** The P₄₅₀ (CYP) 3A5 genes of tacrolimus metabolism were determined as poor metabolizers. The clinical pharmacists suggested that physicians adjusted the regimen as follows: the tacrolimus dose was 4 mg/d on an empty stomach with water orally; according to the steady plasma-drug concentration, the dose was adjusted and tacrolimus concentration was achieved therapeutic window; the dosage of glucocorticoids and prednisone had gradient reduction as soon as possible, it was cut down 2.5 mg every 5 or 7 d after operation, 7.5 mg/d prednisone was given after discharge. **CONCLUSIONS:** According to pharmacokinetic characteristics of drugs and the pathologic physiology conditions of patients, clinical pharmacists should participate in designing optimal treatment, improving the plasma concentration and reducing the incidence of exclusion and adverse reactions in order to provide professional pharmacy services for patients.

KEYWORDS Clinical pharmacist; Heart transplantation; Children; Pharmaceutical intervention

儿童心脏移植平均每年受体年龄分布中,11~17岁患儿相对较多,6~10岁相对较少。国内小儿心脏移植手术经验不多,我院小儿心脏外科曾成功为一名年仅4岁的先天性心脏病患儿施行心脏移植手术,为华南地区成功施行的年龄最小的

心脏移植手术。但术后面临免疫抑制剂无用药经验的难题。为此,笔者参与了此患儿的药物治疗与监护,进行药学干预,以体现临床药师的价值。

1 病例资料

- (8):1 261.
- [12] Beydoun A, Sachdeo RC, Rosenfeld WE, et al. Oxcarbazepine monotherapy for partial-onset seizures: a multicenter, double-blind, clinical trial[J]. *Neurology*, 2000, 54(12):2 245.
- [13] 王奕琪,丁美萍.奥卡西平与卡马西平治疗部分性癫痫的对照研究[D].杭州:浙江大学,2011:1 468.
- [14] 刘凤君,王薇薇,吴逊.奥卡西平治疗癫痫的临床分析[J]. *中国神经精神病学杂志*, 2003, 29(5):370.
- [15] 周珏倩,潘利军,陈树达,等.卡马西平重症药疹危险因素临床分析[J]. *药物不良反应杂志*, 2008, 10(5):158.
- [16] 王唯,楚兰.抗癫痫药物的皮肤不良反应[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11(4):404.
- [17] May TW, Korn-merker E, Ramveck B, et al. Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42(12):1 023
- [18] Buggy Y, Layton D, Fogg C, et al. Safety profile of oxcarbazepine: result from a prescription-event monitoring study[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(5):818.

* 药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:020-87755766-8430。E-mail: sakingoo@sina.com

通信作者:主任药师, 博士。研究方向:临床药学。电话:020-87755766-8430。E-mail: 13728043322@139.com

(收稿日期:2014-09-13 修回日期:2015-03-01)

(编辑:钟秋月)

患儿,男性,4岁,体质量13.7 kg,身高96 cm,因“发现心脏杂音3年余”入院,入院诊断:(1)复杂先天性心脏病;(2)矫正型完全性大动脉转位;(3)三尖瓣(功能左室瓣)下移畸形;(4)三尖瓣发育不全;(5)三尖瓣重度关闭不全;(6)室间隔缺损;(7)扩张性心肌病;(8)心功能不全。择期行原位心脏移植术,术后返回重症监护室严格隔离监护治疗,免疫抑制方案为他克莫司+霉酚酸酯375 mg,q12 h+强的松15 mg,qd。患儿术后精神状态佳,肝肾功能正常,血常规无特殊,尿量1 000 ml/d,大便1次/d,血流动力学稳定。他克莫司起始剂量为1.5 mg,q12 h,最高谷浓度为6.7 μg/ml。查体:双肺呼吸音清,心律齐,心音清,无杂音。既往史、个人史无特殊。

2 免疫排斥反应治疗经过

术后第6天,患儿日间心率约为130次/min,查床旁心电图提示各导联电压较前稍降低,且床旁B超提示心内膜较前增厚0.5 mm,左室心肌以及内膜较前稍增厚,少量心包积液。考虑轻度免疫排斥反应,予甲泼尼龙200 mg,q12 h+丙种球蛋白2.5 g,q12 h冲击治疗。治疗后心率为100~110次/min,血流动力学稳定,血压为95~110/60 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa),中心静脉压(CVP)为10 cm H₂O水平,血气分析、电解质均在正常范围内,供心情况较好且复查B超心内膜较前变薄,考虑冲击治疗有效。该4岁患儿心脏移植术为华南地区首例,国内尚无可借鉴治疗经验。全院大会诊讨论:(1)术后免疫抑制药物剂量如何调整?(2)患儿年龄小,各项治疗依从性差,如何按时按量口服抗免疫排斥反应药物?(3)术后大量的监测需要抽血,但患儿年龄小,不能按常规方案抽血,各项抽血监测方案如何调整?

3 临床药学监护

3.1 临床药师建议

(1)测定他克莫司相关代谢肝药酶细胞色素P₄₅₀(CYP)酶基因型,结合浓度检测结果,进一步指导剂量调整。(2)将患儿以牛奶送服他克莫司胶囊,改为空腹以白水送服。(3)可通过检测霉酚酸药-时曲线下面积(AUC),调整霉酚酸酯剂量。(4)免疫抑制方案中糖皮质激素用量可梯度减量。(5)建议在他克莫司药物剂量调整2~3 d后检测稳态血药浓度,勿需每日监测,可减少患儿抽血次数。

3.2 药学干预效果

(1)他克莫司血药浓度提高。药师测定患儿他克莫司代谢肝药酶CYP3A5*3基因型为慢代谢型,在给予患儿3 mg/d剂量时,谷浓度一直较低,考虑为治疗剂量低或者药动学中的其他原因所致。药品说明书中对于行肝肾移植术的患儿,推荐的他克莫司服用剂量为0.3 mg/(kg·d)。本例患儿体质量为13.7 kg,建议给予4 mg/d。干预后,患儿他克莫司血药浓度得到了明显提升,并达到治疗窗8~10 μg/ml,见表1。(2)霉酚酸AUC_{0-12h}检测。根据肾移植术常用霉酚酸AUC_{0-12h}简化计算公式^[1],测算得患儿在服用霉酚酸酯375 mg,q12 h时AUC_{0-12h}为20.5 mg/L,并未达到有效治疗窗30~60 mg·h/L^[2]。建议加大剂量至500 mg,同时密切监测相关不良反应。医师考虑现国内外尚无心脏移植方面霉酚酸AUC治疗窗范围,儿童的使用更加缺少治疗经验,故暂不调整霉酚酸酯剂量。(3)糖皮质激素减量。术后每5~7 d减量2.5 mg,出院后强的松用量为7.5

mg/d。(4)稳态血药浓度监测。在达到目标谷浓度后,每隔3~5 d监测1次他克莫司血药浓度,以减少患儿抽血次数。

表1 临床药师干预前后患儿他克莫司血药浓度变化

Tab 1 Changes of tacrolimus concentration before and after clinical pharmacists' intervention

项目	术后时间,d	他克莫司血药浓度,μg/ml
干预前	3	5.5
	7	6.7
	9	4.7
干预后	11	8.0
	13	12.6
	15	8.1

4 讨论

在本文病例中,主要问题在于患儿移植术后一线免疫抑制剂他克莫司一直低于目标浓度,可能导致了术后第6天出现心内膜增厚、心包积液等心脏排斥反应。保证免疫抑制剂的效用是治疗的关键。临床药师查阅相关文献,借鉴相对成熟的肾移植免疫抑制剂应用经验,根据儿童的病理生理特征,从药物的吸收、分布、代谢、排泄以及免疫抑制方案调整等分析,提出有效的临床指导意见,达到了良好的治疗效果。药物在儿童体内的药动学与成人差异较大。儿童胃肠道尚处发育阶段,胃酸偏低,胃排空时间较长,肠蠕动缓慢,回肠短,且吸收面积小,药物吸收不规则,分布复杂,代谢缓慢,排泄能力弱。有文献报道,肝移植患儿达到与成人相同的他克莫司血药浓度,需要口服1.5~2倍的剂量^[9]。这可能与儿童的表现分布容积与清除率大于成人有关^[1]。关于心脏移植,尚无他克莫司的儿童推荐剂量,但结合儿童自身药动学特点、药品说明书中对于肝肾移植的儿童推荐的他克莫司服用剂量及临床目标治疗浓度,发现本文病例他克莫司剂量偏小。

他克莫司为脂溶性药物,水溶性差,胃肠道吸收不良。推荐空腹服用,可显著提高峰浓度与生物利用度,以达到最小的经济成本与最佳的治疗效果,也可减少不良反应发生^[9]。在药物分布方面,他克莫司口服后与血浆蛋白结合率高达90%以上,并且主要与血浆脂蛋白结合。血红蛋白的含量与他克莫司全血药物浓度密切相关^[6]。贫血对其在体内的分布代谢产生影响,一方面贫血使他克莫司进入红细胞内减少,直接引起全血药物浓度降低;另一方面贫血使血浆浓度及游离血浆药物浓度增加,导致肝脏对其药物代谢增加,全血浓度进一步降低。他克莫司吸收入血后主要经CYP3A5和CYP3A4代谢,而编码这2种酶的基因具有多态性,并影响他克莫司的药动学,其中CYP3A5基因的多态性是影响全血他克莫司浓度谷值的重要因素^[7-8]。本院的病例研究表明,肝药酶CYP3A5*3基因型差异可解释肾移植20%他克莫司剂量差异,并且可根据基因型预估患者术后所需剂量,应用广泛,效果良好^[9]。在心脏移植术中,该估算公式是否同样适用尚未明确,但代谢型依然具有一定的临床指导意义。胆汁是他克莫司的主要消除途径,少部分经肾排泄。有文献研究表明,高胆红素血症可能引起药物清除减慢,药物浓度升高^[10-11]。在本文病例中,患儿为CYP3A5慢代谢酶基因型,血红蛋白与红细胞、肝肾功能无特殊。因此,临床药师考虑从药物分布、代谢、排泄三方面引起药物浓度偏低的可能性不大,而更可能受药物吸收影响。采用牛奶送服他

克莫司,牛奶中脂肪成分可能引起他克莫司延迟吸收以及体内暴露量下降^[10]。

儿童心脏移植术后的免疫抑制方案与成人相仿,主要采用以钙调磷酸酶抑制剂为主的三联用药方案。目前,霉酚酸酯联合他克莫司与激素的三联免疫抑制方案明显降低了移植受者术后急性排斥反应的发生率,已成为器官移植领域里的主要用药方案之一^[12]。近年来,以霉酚酸酯为主的无肾、心血管毒性的免疫抑制方案逐渐受到重视,尤其是稳定期采用低剂量或者撤除钙调磷酸酶抑制剂或皮质类固醇的方案中,霉酚酸酯更是起着核心作用^[13-14]。霉酚酸酯药动学的个体内和个体间差异较大,受移植肾功能、白蛋白水平、钙调磷酸酶抑制剂配伍等多因素的影响。酸酚酸酯AUC是监测酸酚酸酯暴露的最重要的药动学参数。现国内外尚无心脏移植霉酚酸酯AUC治疗窗范围,但根据肾移植经验及相关文献报道,有效治疗窗为30~60 mg·h/L,由此药师认为患者霉酚酸酯暴露量可能过低^[2,15]。国外报道早期撤离激素是安全的,相比移植术后激素维持方案,肿瘤复发率、巨细胞病毒感染率、高血糖、高血脂发生率可明显降低,且不增加排斥发生率^[16-17]。对于儿童,尽早的激素撤离更有利于生长发育^[18]。所以药师建议,在移植术后保证他克莫司与霉酚酸酯足够剂量下,尽快梯度减少激素用量,最终达到完全撤离。免疫抑制剂的个体差异大,其治疗药物监测,既是临床也是药学关注的热点。临床药师可以通过参与制定心脏移植患儿的治疗方案,提高患儿的血药浓度,降低排斥与不良反应发生率,使患儿获得最佳治疗。

参考文献

[1] 刘岩峰,李军,黄珈雯,等.肾移植术后配伍他克莫司时血霉酚酸浓度测定的有限检样法研究[J].中华器官移植杂志,2012,33(2):101.

[2] Van Gelder T, Le Meur Y, Shaw LM, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation[J]. *Ther Drug Monit*, 2006, 28(2):145.

[3] Wallin JE, Bergstrand M, Wilczek HE, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in pediatric liver transplantation: early posttransplantation clearance[J]. *Ther Drug Monit*, 2011, 33(6):663.

[4] Kassar N, Labbé L, Delaloye JR, et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimation of tacrolimus exposure in paediatric liver transplant recipients[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 77(6):1051.

[5] Steiner RW, Feist AA. The “generic” effect of food on tacrolimus pharmacokinetics[J]. *Clin Transplant*, 2011, 25(2):334.

[6] Chen D, Guo F, Shi J, et al. Association of hemoglobin levels, CYP3A5, and NR1H3 gene polymorphisms with tacrolimus pharmacokinetics in liver transplant patients[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2014, 29(3):249.

[7] Bergmann TK, Hennig S, Barraclough KA, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult kidney trans-

plant patients: impact of CYP3A5 genotype on starting dose[J]. *Ther Drug Monit*, 2014, 36(1):62.

[8] Provenzano A, Santeusano A, Mathis E, et al. Pharmacogenetic considerations for optimizing tacrolimus dosing in liver and kidney transplant patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(48):9156.

[9] Chen SY, Li JL, Meng FH, et al. Individualization of tacrolimus dosage basing on cytochrome P₄₅₀3A5 polymorphism—a prospective, randomized, controlled study[J]. *Clin Transplant*, 2013, 27(3):E272.

[10] Gérard C, Stocco J, Hulin A, et al. Determination of the most influential sources of variability in tacrolimus trough blood concentrations in adult liver transplant recipients: a bottom-up approach[J]. *AAPS J*, 2014, 16(3):379.

[11] Li L, Li CJ, Zheng L, et al. Tacrolimus dosing in Chinese renal transplant recipients: a population-based pharmacogenetics study[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(8):787.

[12] Guethoff S, Meiser BM, Groetzner J, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine a in combination with mycophenolate mofetil after heart transplantation[J]. *Transplantation*, 2013, 95(4):629.

[13] Gaston R S, Kaplan B, Shah T, et al. Fixed-or controlled-dose mycophenolate mofetil with standard- or reduced-dose calcineurin inhibitors: the Optcept trial[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(7):1607.

[14] Faulhaber M, Mading I, Malehsa D, et al. Steroid withdrawal and reduction of cyclosporine A under mycophenolate mofetil after heart transplantation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 15(4):712.

[15] Roan J N, Chou C H, Hsu C H, et al. Dose-normalization for exposure to mycophenolic acid and the early clinical outcome in patients taking tacrolimus after heart transplantation[J]. *Ann Transplant*, 2013, 18(5):43.

[16] Sgourakis G, Dedemadi G. Corticosteroid-free immunosuppression in liver transplantation: An evidence-based review[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(31):10703.

[17] Chen ZS, He F, Zeng FJ, et al. Early steroid withdrawal after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(39):5273.

[18] Höcker B, Weber LT, Feneberg R, et al. Improved growth and cardiovascular risk after late steroid withdrawal: 2-year results of a prospective, randomised trial in paediatric renal transplantation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(2):617.

(收稿日期:2014-09-28 修回日期:2014-12-25)

(编辑:钟秋月)