

· 药剂 ·

1 例少年肾移植患者环孢素的药动学分析及个体化给药

张显杰 倪福英 陆维艾

(解放军第 309 医院 北京 100091)

摘要 本文介绍 1 例少年肾移植患者术后按常规剂量口服环孢素 A 后血药浓度监测谷值偏低, 根据患者的药代动力学参数及肝肾功能状态, 应用微机软件制订个体给药方案, 取得了满意的效果。

关键词 肾移植; 环孢素 A; 药动学分析; 个体化给药

Pharmacokinetic analysis and individual administration of cyclosporine for a juvenile renal transplant patients

Zhang Xianjie, Ni Fuying, Lu Weiai

(No. 309 Hospital of PLA, Beijing 100091)

ABSTRACT It was reported that a juvenile renal transplant patients had a low cyclosporine whole blood concentration after normal administration. The pharmacokinetic parameters were: $T_{1/2}(Ke) = 3.15h$, $T_{max} = 1.88h$, $C_{max} = 498.41ng \cdot ml^{-1}$, $AUC = 3188.65 (ng \cdot ml^{-1}) \cdot h^{-1}$. Computer software was used to design the individual administration, that was 200mg, tid. Satisfactory effect was acquired.

KEY WORDS renal transplant, cyclosporine, pharmacokinetic analysis, individual administration

环孢素 A(CsA)是广泛应用于器官移植术后的免疫抑制剂,其特异、可逆地作用于 T 淋巴细胞^[1]。由于 CsA 的广泛应用而使器官移植术取得了划时代的进步,但由于 CsA 口服吸收缓慢且不完全,个体差异大,长期使用易产生不良反应,主要是肝肾损害^[2,3],需进行血药浓度监测。我院 1 例少年肾移植患者由于 CsA 血浓度偏低,而出现肾功能恶化现象。因此对其进行了药物动力学分析,制定了个体化给药方案,以达到指导临床合理用药的目的,收到了良好的治疗效果。

一、仪器与药品

全血中 CsA 的浓度测定采用美国 Abbott 公司生产的荧光偏振免疫分析仪及环孢素单克隆试剂盒,

药动学参数的计算及给药方案的设计分别采用中国科学院计算中心编制的 SSD 程序及药理应用程序库(CPAPL)中的 DSP 程序,在 486 微机上运行。

赛斯平口服液(杭州中美华东制药有限公司生产,含 CsA100mg/ml,批号 960301),新山地明胶囊(瑞士 Sandoz 药厂生产,含 CsA25mg/粒, LOTO 27 MFD0995)。

二、病人情况及测定结果

程××,男,14a,体重 53kg,患尿毒症 2a,行异体肾移植术,手术情况良好,术后用甲基强的松龙冲击,服用赛斯平口服液 200mg, bid, 硫唑嘌呤 50mg, qd, 潘生丁 25mg, tid, 6d 后测得全血中 CsA 谷浓度 (C_{min})为 75.56ng/ml,赛斯平加至 225mg,

表1 患者体内 CsA 的经时血药浓度及理论计算值

采血时间 (h)	实测浓度 C (ng·ml ⁻¹)	计算浓度 CL (ng·ml ⁻¹)	(CL-C)/C (%)
0	140.33	69.92	-50.18
1	385.11	438.17	13.78
2	617.27	497.80	-19.35
4	361.42	386.88	7.04
6	248.67	258.87	4.10
9.5	117.18	121.09	3.34

表2 患者体内 CsA 的药动学参数

Ka(h ⁻¹)	Kc(h ⁻¹)	T _{1/2} (Ka)(h)	T _{1/2} (Ke)(h)	Tmax(h)	Cmax(ngml ⁻¹)	AUC(ng·ml ⁻¹)h ⁻¹
0.96	0.22	0.72	3.15	1.88	498.41	3188.65

(二)个体化给药方案 根据患者的药代动力学参数及与临床医师共同协商提出的该患者体内 CsA 理想的 C_{min} 为 150~400ng·ml⁻¹, C_{max} 为 600~1000ng·ml⁻¹的要求用 DSP 程序设计该患者新山地明胶囊的个体化给药方案为 200mg, 3tid. 1wk 后测得 CsA 和 C_{min} 为 177.18ng/ml, C_{max}(药后 2h) 为 742.99ng/ml, 患者肾功能逐渐好转直至正常。

四、讨论

(一)文献^[4]报道肾移植初期病人口服 CsA 符合二房室模型, 而本例患者体内 CsA 却呈一房室模型。我们在排除了拟合程序方面的差别之后, 认为主要是由于年龄等其它因素引起的个体差异。

(二)CsA 是亲脂性药物, 其在体内的吸收主要取决于其在胃肠道内的弥散速度、胆汁分泌量及食物的脂肪含量。新山地明胶囊是 CsA 经微乳化处理, 其在胃肠道内的弥散速度有所增加。本例患者改服新山地明胶囊后, CsA 的 C_{min} 有所升高但仍不理想, 对其药动学参数进行分析表明: 该患者 K_a、T_{1/2} K_a 及 T_{max} 下文献^[4]报道基本相似, 但由于房室模型的改变, 该患者的 T_{1/2}Ke 较文献的 T_{1/2}β 明显缩短近 3 倍。C_{max} 也大幅度下降。说明该患者体内 CsA 的吸收情况基本正常而代谢速度比他人要快, 这可能是由于

bid, 7d 后测得 C_{min} 为 90.09ng/ml, 改服新山地明胶囊 200mg, bid, 7d 后测其 1 个用药周期内 CsA 的经时血药浓度, 见表 1。

三、药代动力学分析与个体化给药方案

(一)药代动力学分析 应用 SSD 程序对患者的经时血药浓度进行分析认为 CsA 在该患者体内符合一房室开放模型, 其药动学参数见表 2。

患者青春年少, 体内肝药酶活性异常增高所致。

(三)该患者计算的 C_{max} 与实测值相差 19.35% (见表 1), 这是非血管途径给药用现今常用的房室模型计算时常出现的情况, 一般不超过 20% 是可以接受的。而 0 时刻的计算值与实测值相差 50.18%, 是因为患者的给药间隔是 12h, 稳态后 0 时刻与 12h 的血药浓度理论上应大致相近, 但该患者 9.5h 的血药浓度就已经低于 0 时刻的, 这主要是由于 0 时刻的取样时间为早晨服药前, 而夜间药物的代谢速率要低于白天所致。

(四)文献报道^[5]肾移植患者体内 CsA 的 C_{max} 过高 (>1500ng·ml⁻¹) 与过低组 (<600ng·ml⁻¹) (多克隆试剂检测) 之间, 外周血 T 淋巴细胞亚群 CD₈⁺、CD₄⁺/CD₈⁺ 值有非常显著差异 (p<0.001), 而 CsA 的 C_{min} 过高 (>800ng·ml⁻¹) 或过低 (<400ng·ml⁻¹) 时所发生的移植肾功能恶化次数远多于中间范围者。考虑到该患者年龄偏低, 药物在体内的代谢速度较快, 设定其理想的 C_{min} 为 150~400ng·ml⁻¹, C_{max} 为 600~1000ng·ml⁻¹。应用 DSP 程序设计的 200mg, tid 的用药方案稳态后实测值 C_{min}177.18ng·ml⁻¹, C_{max}742.99ng·ml⁻¹ 与理论计算值 C_{min}168.12ng·ml⁻¹, C_{max}622.79ng·ml⁻¹ 相近, 临床治疗效果也较理想, 说明应用计算

机程序进行个体化给药设计可快速、合理地指导临床合理用药。

参考文献

- [1] Hess AD, Esa AH, Colomban PM et al. Mechanisms of action of cyclosporine: Effect on cells of the immune system and on subcellular events in T cell activation. *Transplant Proc*, 1988;20(2, suppl 2):S29
- [2] 李光辉, 闵志廉, 何长民, 等. 肾移植中环孢素的肝脏毒

性作用. *第二军医大学学报*, 1992;13(5):443

- [3] 程蕙芳, 刘平. 环孢素及其肾毒性. *中华肾脏病杂志*, 1988;4(3):180
- [4] 邓渝林, 顾超宁, 朱才娟, 等. 单剂量吗叮啉对环孢素 A 药动学参数的影响. *中国医院药学杂志*, 1994;14(5):201
- [5] 陈志良, 刘世霖. 全血环孢素浓度对 T 淋巴亚群和移植肾功能的影响. *中国临床药理学杂志*, 1992;8(4):229

我院栓剂的开发与临床应用

李先奇 蔡长春 宋祖喜 刘瑾

(白求恩国际和平医院 石家庄 050082)

我院药剂科设有普通制剂室、灭菌制剂室、中药制剂室、药品检验室、制剂开发室和临床药理学室。经上级卫生行政部门批准制剂品种 244 种, 年生产产值近 400 万元。其栓剂品种是我院制剂特色, 品种发展到 21 种, 占制剂品种近 9%。年生产 150 万粒, 用于临床科室, 较好的保证了临床专科用药, 同时与临床科室协作开展栓剂新品种。近 5 年来我院栓剂产值和经济效益成倍增长, 发挥了较好地社会效益和经济效益, 栓剂的开发有着较好前景, 深受临床欢迎。具体做法:

一、栓剂的品种开发

栓剂系指药物与适宜基质制成供腔道给药的制剂。我院自 1983 年开发制剂栓剂至今已有 13 年。最初供应制剂品种只有 3 种, 即甘油栓、消炎痛栓、红霉素栓, 供应 3 个临床科室, 1 个月用量只有 1300 粒。为了使栓剂品种在临床科室得到医生的认可, 我们主动下临床科室给医生介绍, 并建议医务部组织全院医务人员听课, 宣传栓剂药理、药效, 病人使用方便、用药安全等优点。由于宣传和临床医生紧密协作, 开发研制栓剂新品种, 使全院科室逐渐认识到栓剂使用方便, 疗效确切等优点。到目前为止 10 年内, 栓剂品种增加到 21 种, 年用量 140 多万粒, 近 5 年内

各科使用栓剂的品种和用量成倍递增, 1995 年品种 21 种, 年用量 143 万粒, 目前栓剂生产在全区占领先地位。

二、栓剂的临床应用

栓剂在我院的临床科室使用能发展到目前规模, 原因是药学专业技术人员能不断开发制剂新品种, 始终坚持面向临床, 坚持为伤病员服务的思想, 紧密与临床医生搞好协作, 结合临床专科用药特点, 研究开发新品种, 使每个专科用药选择上 1~2 个品种。如消炎痛栓是我院用量较大的品种, 应用的临床科室范围较多, 癌症止痛、术后止痛、中医科风湿、类风湿患者消炎止痛、感冒发烧病人的消炎等, 深受患者欢迎。为了方便患者用药, 有很多品种根据用药部位不同, 制作上选择鱼雷型、子弹型、鸭舌型, 规格含量适合老人和儿童, 包装规格各异, 供病人选择。

三、栓剂的经济效益

生产栓剂投资小、原料和辅料市场易购、成本低, 价格核算每粒 0.20~0.30 元, 价格易被患者接受, 由于栓剂疗效确切、使用方便、用药安全, 适合于各层次医疗单位生产, 有着较好社会效益和经济效益。我院普通制剂室生产 121 个制剂品种, 其中栓剂品种占 10%, 其产值金额占近 50%。1991 年栓剂产