

· 药物不良反应与不良事件 ·

# 环孢素致肝移植术后双下肢蚁行感 1 例

何佳珂<sup>1,2</sup>, 刘海浪<sup>2</sup>, 于洋<sup>1</sup>, 钟林<sup>2</sup>

(南昌大学第二附属医院 1.药理学部;2.移植科,南昌 330006)

关键词 环孢素;蚁行感;双下肢;不良反应

中图分类号 R982;R969.3

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)08-0942-02

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.08.025

## 1 病例介绍

患者,男,60岁,体质量58 kg,身高165 cm,因乙型肝炎肝硬化(失代偿期)于2015年12月7日在上海交通大学医学院附属仁济医院行肝脏移植,既往无药物、食物过敏史。患者术后遵医嘱口服三联免疫抑制药治疗方案他克莫司胶囊(4 mg,q12h;商品名:普乐可复)+麦考酚钠溶片(360 mg,q12h;商品名:米芙)+醋酸泼尼松片(5 mg,qd)以及恩替卡韦片(0.5 mg,qd)、阿司匹林肠溶片(0.1 g,qd)。2016年1月19日来我院器官移植门诊随访,监测他克莫司血药谷浓度为 $5.21 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,肝功能指标:丙氨酸氨基转移酶(ALT) $68.06 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,天冬氨酸氨基转移酶(AST) $58.53 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,碱性磷酸酶(ALP) $94.3 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GT) $100 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,总胆红素(T-BiL) $10.41 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,直接胆红素(D-BiL) $3.84 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。经过医师与临床药师讨论,2016年1月22日将他克莫司换成环孢素软胶囊(商品名:新山地明,诺华制药有限公司生产,规格:每粒25 mg,批号:S0401)150 mg,q12h,其余治疗方案不变。2016年1月26日,复查环孢素血浓度: $C_0$   $245 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , $C_2$   $1392 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , $C_2/C_0$  5.68;肝功能指标:ALT  $195.9 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,AST  $130.8 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,ALP  $108.8 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , $\gamma$ -GT  $196.7 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,T-BiL  $17.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,D-BiL  $7.8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,转氨酶升高不能排除移植肝急性排斥反应。2016年1月29日,乙型肝炎病毒定量 $<500$ ,肝功能指标:ALT  $211.3 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,AST  $130.2 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,ALP  $136.9 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , $\gamma$ -GT  $269.2 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,T-BiL  $20.4 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,D-BiL  $6.7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。加用甘草酸二铵肠溶胶囊(商品名:天晴甘平150 mg,tid)护肝,同时考

虑环孢素血药浓度较高,减量到125 mg,q12h。2016年2月2日于我院门诊随访,环孢素血药浓度: $C_0$   $315 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , $C_2$   $1272 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , $C_2/C_0$  4.03;肝功能指标:ALT  $157 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,AST  $92.9 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,ALP  $129 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , $\gamma$ -GT  $367.7 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,T-BiL  $16.4 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,D-BiL  $5.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。较前有所下降,同时考虑环孢素血药浓度较高,继续减量到100 mg,q12h。患者于2016年2月16日再次来我院门诊随访,主诉昨日和今晨在服用环孢素1 h后,双下肢出现蚁行感,期间无其他不良反应。查环孢素血药浓度: $C_0$   $219 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , $C_2$   $1164.75 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , $C_2/C_0$  5.32;肝功能指标:ALT  $59.5 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,AST  $43 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,ALP  $139.20 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , $\gamma$ -GT  $411.40 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,T-BiL  $21.8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,D-BiL  $6.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。医师与临床药师讨论后,决定将环孢素的用法减为早晨100 mg,晚上75 mg。患者于2016年3月1日复查环孢素血药浓度: $C_0$   $129.17 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , $C_2$   $1138.01 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , $C_2/C_0$  8.81;肝功能指标:ALT  $15.8 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,AST  $18.3 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,ALP  $112 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , $\gamma$ -GT  $231.80 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,T-BiL  $21.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,D-BiL  $5.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,未提及服用环孢素后出现之前描述的不良反应。

## 2 讨论

该患者肝移植术后采用以他克莫司胶囊为基础的免疫抑制方案,他克莫司胶囊的血药浓度远低于指南推荐治疗水平<sup>[1-2]</sup>。根据指南建议和患者体质量(58 kg),继续增加他克莫司胶囊用量,可能相应增加其带来的不良反应,因此调整为以环孢素为基础的免疫抑制方案。

该患者规律服药,每天6:00,18:00,服用环孢素,1 h后进食,之后半小时再服用其他药物,以避免食物和其他药物对环孢素吸收的影响。由于患者是乙型肝炎病毒携带者,医嘱合并上述用药。经查阅中英文说明书及有关文献,笔者未见其联合用药中有神经系统毒性(双下肢蚁行感)的报道。考虑到患者出现双下肢蚁行感与服用环孢素的时间关系:蚁行感是在2016年2月16日服用环孢素1 h后发生,其他药物治疗方案同前,环孢素减量,次日症状即消失,继续用药未再出现类似

收稿日期 2016-07-22 修回日期 2016-09-19

作者简介 何佳珂(1986-),女,黑龙江阿城人,主管药师,博士,研究方向:临床药理学和临床药学(器官移植)。电话:0791-86296506, E-mail: hjk987@ sina.com。

通信作者 钟林(1965-),男,江西德兴人,主任医师,硕士,研究方向:器官移植。电话:0791-86222686, E-mail: 1527356206@qq.com。

的不良反应。该不良反应的出现与环孢素用药存在合理的时间关联,考虑为环孢素引起双下肢蚁行感。环孢素的不良反应通常与剂量相关,降低剂量即可减轻。程凯等<sup>[3]</sup>对 72 例环孢素 A 所致不良反应进行分析,发现环孢素所致不良反应在用药 10 d 后发生较多(83.33%),可能具有较长潜伏期。本例患者改服环孢素后 1 个月内,环孢素减量至早 100 mg,晚 75 mg,14 d 后出现双下肢蚁行感,出现时间同文献报道类似。此类神经系统不良反应可能与环孢素 A 高脂溶性有关:常见的为非自主震颤。凌春燕等<sup>[4]</sup>报道 1 例肾移植患者服用环孢素 A 致手颤;而摄取功能紊乱、皮肤感觉异常、外周神经病变等较罕见。段丹丹等<sup>[5]</sup>发现 1 例环孢素致双上肢疼痛及  $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶升高,怀疑为患者首次接受环孢素后,T 细胞免疫抑制以及相关免疫反应导致的类似神经肌肉炎症所致的疼痛。

目前对器官移植术后患者服用环孢素出现诸如双下肢蚁行感的神经系统不良反应鲜有报道,但应引起临床警惕。本例也提示环孢素的不良反应可能具有较

长潜伏期,在用药期间应密切观察,及时发现可能出现的不良反应,并采取相应措施;常规监测环孢素血药浓度并及时调整临床给药剂量十分必要;基于血药浓度结合患者血肌酐、尿量及肝功能等指标的环孢素个体化用药方案能够大大降低其不良反应发生率。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会器官移植学分会.他克莫司在临床肝移植中的应用指南[J].实用器官移植电子杂志,2015,3(3):129-133.
- [2] 孙晓东,叶军锋,付裕,等.美国肝病学会和美国移植学会 2012 年实践指南:成人肝移植成功后的长期管理[J].临床肝胆病杂志,2013,29(6):I-XV.
- [3] 程凯,贾萍,徐琰,等.72 例环孢素 A 所致不良反应文献分析[J].中国药业,2010,19(1):36-37.
- [4] 凌春燕,葛卫红.环孢素 A 致手颤[J].药物不良反应杂志,2002,4(6):410-411.
- [5] 段丹丹,李建华.环孢素致双上肢疼痛及 AFU 升高[J].中国药物应用与监测,2012,9(4):240-241.

## 达托霉素致血小板减少 1 例

童凌斐,胡建新

(江西省人民医院药剂科,南昌 330006)

**关键词** 达托霉素;感染,血流;血小板减少;不良反应

**中图分类号** R978.1;969.3

**文献标识码** B

**文章编号** 1004-0781(2017)08-0943-02

**DOI** 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.08.026

### 1 病例介绍

患者,男,62 岁,体质质量 68 kg。2016 年 3 月 15 日患者在当地医院治疗糖尿病肾病期间,出现发热,最高达 38.5℃,查胸部 X 线片未见异常,诊断为发热待查,给予头孢曲松(2 g,qd,静脉滴注)抗感染治疗,5 d 后体温不降反升,2016 年 3 月 20 日于我院诊治。既往史:高血压病 12 年,目前服用硝苯地平控释片;糖尿病病史 15 年,目前使用胰岛素治疗。入院体检:体温 38.6℃,脉搏 112 次·min<sup>-1</sup>,呼吸 20 次·min<sup>-1</sup>,血压 110/80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),发热病容,神志

清楚,双肺未闻及干湿性啰音,余无阳性体征。血常规:白细胞  $24.44 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,中性粒细胞百分比 81.9%,血红蛋白  $141 g \cdot L^{-1}$ ,血小板计数  $186.00 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ;肌酐  $63.3 \mu mol \cdot L^{-1}$ (肌酐清除率  $102.88 mL \cdot min^{-1}$ );降钙素原  $10.00 ng \cdot mL^{-1}$ 。急送血样做病原学检查,给予哌拉西林/他唑巴坦(4.5 g,q8h,静脉滴注)抗感染,2016 年 3 月 21 日血培养危急值提示血培养阳性菌和阴性菌合并感染可能性大,考虑万古霉素相对较高的肾毒性和耳毒性,给予达托霉素(杭州中美华东制药有限公司,规格:每支 0.5 g,批号:160401)0.5 g,qd,静脉滴注,依说明书肌酐清除率调整,2016 年 3 月 23 日,血小板计数突降至  $57 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,血培养显示有耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)(S:万古霉素、达托霉素、利奈唑胺等)和大肠埃希菌(产 ESBL,S:哌拉西林/他唑巴坦、美罗培南等,R:头孢曲松和头孢噻肟等)。2016 年 3 月 24 日血小板降至  $35 \times$

**收稿日期** 2016-08-10 **修回日期** 2016-11-15

**作者简介** 童凌斐(1985-),男,江西萍乡人,主管药师,硕士,从事临床药学工作。电话:0791-86895763, E-mail: tonglingfei2008@126.com。

**通信作者** 胡建新(1964-),男,江西鄱阳人,主任药师,学士,从事药事管理工作。电话:0791-86897343, E-mail: hujx0108@163.com。