

他克莫司在临床肾移植中的应用指南(续)

中华医学会器官移植学分会肾移植学组

(十一)高致敏受者

在等待肾移植的尿毒症患者中,有相当比例的患者由于多次输血、妊娠或曾经移植等原因,受到同种 HLA 免疫致敏而产生高水平的群体反应性抗体(panel reactive antibody, PRA),PRA 超过 50% 即可归入免疫高危(高敏)人群。对此类受者,采用他克莫司(Tac)+吗替麦考酚酯(MMF)+糖皮质激素的维持免疫抑制治疗方案可以获得良好的疗效和安全性。

三、环孢素 A(CsA)与 Tac 的转换

(一)CsA 转换为 Tac

对于下列肾移植受者,可考虑将 CsA 转换为 Tac:(1)移植后使用 CsA 过程中出现急性排斥反应;(2)使用 CsA 过程中出现慢性移植肾功能丧失的高危患者、肾功能进行性减退或发生慢性移植肾功能丧失或发展为慢性移植肾肾病(CAN);(3)不能耐受 CsA 的不良反应,或肾功能稳定但有转换意愿的受者(如担心 CsA 的不良反应);(4)发生移植肾功能恢复延迟(DGF)时;(5)发生肝毒性时。

对于从 CsA 转换为 Tac 的受者,推荐用药方案如下:

1. 因急性排斥反应而转换: Tac 的起始剂量为 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分 2 次口服,目标全血浓度谷值为 $10 \sim 15 \mu\text{g/L}$,此后根据具体情况调整剂量。

2. 因 CsA 不良反应而转换: Tac 的起始剂量为 $0.1 \sim 0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,或为 CsA 用量的 1/50 至 1/30,分 2 次口服,此后调整剂量,使 1 个月时的全血浓度谷值维持在 $5 \sim 15 \mu\text{g/L}$,6 个月时的全血浓度谷值维持在 $4 \sim 10 \mu\text{g/L}$ 。

3. 转换时机: CsA 末次给药后 12 h 给予首个剂量的 Tac,若全血 CsA 浓度谷值过高($>0.249 \text{ g} \mu\text{mol/L}$, $1 \mu\text{mol/L} = 1201.9 \mu\text{g/L}$),则应进一步延缓 Tac 的给药时间,直至血 CsA 浓度低于 $0.249 \text{ g} \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/L)。

4. 肾功能异常的受者:根据药代动力学原则无需调整剂量,仔细监测肾功能,计算肌酐清除率,监测尿量。

(二)Tac 转换为 CsA

对于不能耐受 Tac 的肾移植受者,可考虑将 Tac 转换为 CsA,推荐用药方案如下:

1. 因急性排斥反应而转换: CsA 的起始剂量为 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分 2 次给药。根据具体情况调整剂量,最终全血浓度谷值维持在 $0.0832 \sim 0.1664 \mu\text{mol/L}$ ($0.1 \sim 0.2 \text{ mg/L}$)。

2. 因 Tac 的不良反应而转换: CsA 的起始剂量为 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分 2 次给药。根据具体情况调整剂量,最终

全血浓度谷值维持在 $0.0832 \mu\text{mol/L}$ (0.1 mg/L) 左右。

3. 给药时间: Tac 末次给药后 12 h 给予首个剂量的 CsA。

四、Tac 在活体肾移植受者中的应用

在活体肾移植受者中,以 Tac 为基础的免疫抑制方案可获得令人满意的疗效。对 1 281 例接受 Tac 治疗的活体肾移植受者进行分析,结果发现,供、受者 ABO 血型相容者肾移植后受者和移植物的 5 年存活率分别达到 98.1% 和 92.9%,而供、受者 ABO 血型不相容者这一指标同样达到了 93.2% 和 80.5%。因此,对于活体肾移植受者,建议采用 Tac+MMF+糖皮质激素作为标准免疫抑制方案,其中 Tac 的给药剂量和目标血药浓度与尸体肾移植没有区别。

五、Tac 为基础的免疫抑制方案

(一)三联方案

1. Tac+MMF+糖皮质激素:

Tac:起始剂量为 $0.15 \sim 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分 2 次给药。一般移植后 1 个月内的目标全血浓度谷值为 $7 \sim 15 \mu\text{g/L}$,3 个月后的目标浓度谷值低于 $15 \mu\text{g/L}$,1 年后目标浓度谷值为 $5 \sim 10 \mu\text{g/L}$ 。

MMF:于移植后 72 h 内给药,起始剂量为 $1 \sim 2 \text{ g/d}$,此后根据受者情况调整剂量。

糖皮质激素:围手术期甲泼尼龙的用量为 500 mg,静脉给药,每天 1 次,用 $1 \sim 3 \text{ d}$,移植后第 3 天起可转为泼尼松口服, 20 mg/d ,此后每 2 周减 5 mg,最终至 $5 \sim 10 \text{ mg/d}$ 长期维持。

2. Tac+硫唑嘌呤(Aza)+糖皮质激素:

Tac:起始剂量为 $0.15 \sim 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分 2 次给药。一般移植后 1 个月内的目标全血浓度谷值为 $7 \sim 15 \mu\text{g/L}$,3 个月后的目标浓度谷值低于 $15 \mu\text{g/L}$,1 年后目标浓度谷值为 $5 \sim 10 \mu\text{g/L}$ 。

Aza:移植后 72 h 内给药,起始剂量为 $1.0 \sim 2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,静脉或口服给药。

糖皮质激素:围手术期甲泼尼龙的用量为 500 mg,静脉给药,每天 1 次,用 $1 \sim 3 \text{ d}$,移植后第 3 天起可转为泼尼松口服, 20 mg/d ,此后每 2 周减 5 mg,最终至 $5 \sim 10 \text{ mg/d}$ 长期维持。

3. Tac+西罗莫司(SRL)+糖皮质激素:

Tac:起始剂量为 $0.15 \sim 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分 2 次给药。一般移植后 1 个月内的目标全血浓度谷值为 $7 \sim 15 \mu\text{g/L}$,3 个月后的目标浓度谷值低于 $15 \mu\text{g/L}$,1 年后目标浓度谷值为 $5 \sim 10 \mu\text{g/L}$ 。

SRL:移植后 48 h 内开始给药(可与 Tac 同时给药),首剂给予负剂量 $4 \sim 6 \text{ mg}$,然后为 $2 \sim 4 \text{ mg/d}$ (多为 2 mg/d),每天 1 次口服,长期维持。目标浓度谷值为 $4 \sim 10 \mu\text{g/L}$ 。

糖皮质激素:围手术期甲泼尼龙的用量为 500 mg,静脉给药,每天 1 次,用 $1 \sim 3 \text{ d}$,移植后第 3 天起可转为泼尼松口服

服, 20 mg/d, 此后每 2 周减 5 mg, 最终至 5~10 mg/d 长期维持。

(二) 早期撤激素方案

1. Tac + MMF + 糖皮质激素:

Tac: 起始剂量为 $0.15 \sim 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分 2 次给药。一般移植后 1 个月内的目标全血浓度谷值为 $7 \sim 15 \mu\text{g/L}$, 3 个月后的目标浓度谷值低于 $15 \mu\text{g/L}$, 1 年后目标浓度谷值为 $5 \sim 10 \mu\text{g/L}$ 。

MMF: 首剂于再灌注前 72 h 内给药, $1 \sim 2 \text{ g/d}$, 每天 2 次口服, 若发生 MMF 相关的不良事件, 可减量或停药。

糖皮质激素: 围手术期甲泼尼龙的用量为 500 mg, 静脉给药, 每天 1 次, 用 $1 \sim 3 \text{ d}$, 移植后第 3 天起可转换为泼尼松口服, 20 mg/d, 此后每 2 周减 5 mg, 3 个月时停用(注: 也有报道移植后 1 周时停用; 围手术期甲泼尼龙的用量为 500 mg, 静脉给予, 然后转换为泼尼松 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 最大用量为 60 mg/d, 在移植后第 4 天时减至 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 第 7 天停药)。

2. Tac + Aza + 糖皮质激素:

Tac: 起始剂量为 $0.15 \sim 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分 2 次给药。一般移植后 1 个月内的目标全血浓度谷值为 $7 \sim 15 \mu\text{g/L}$, 3 个月后的目标浓度谷值低于 $15 \mu\text{g/L}$, 1 年后目标浓度谷值为 $5 \sim 10 \mu\text{g/L}$ 。

Aza: 移植后尽早给药。可先给予一个负荷剂量 $2 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服或静脉注射, 然后 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服或静脉注射至少 6 个月。

糖皮质激素: 围手术期甲泼尼龙的用量为 500 mg, 静脉给药, 每天 1 次, 用 $1 \sim 3 \text{ d}$, 移植后第 3 天起可转为泼尼松 20 mg/d 口服, 此后每 2 周减 5 mg, 3 个月时停用。

(三) 早期撤 MMF 方案

Tac: 起始剂量为 $0.15 \sim 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分 2 次给药。一般移植后 1 个月内的目标全血浓度谷值为 $7 \sim 15 \mu\text{g/L}$, 3 个月后的目标浓度谷值低于 $15 \mu\text{g/L}$, 1 年后目标浓度谷值为 $5 \sim 10 \mu\text{g/L}$ 。

MMF: 首剂于再灌注前 72 h 内给药, 1 g/d , 每天 2 次口服。移植后 3 个月时撤药。

糖皮质激素: 围手术期甲泼尼龙的用量为 500 mg, 静脉给药, 每天 1 次, 用 $1 \sim 3 \text{ d}$, 移植后第 3 天起可转换为泼尼松 20 mg/d 口服, 此后每 2 周减 5 mg, 至移植后 42 d 时减至 10 mg/d, 此后长期维持。

(四) 无激素方案

1. Tac + MMF:

Tac: 起始剂量为 $0.15 \sim 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分 2 次给药。一般移植后 1 个月内的目标全血浓度谷值为 $7 \sim 15 \mu\text{g/L}$, 3 个月后的目标浓度谷值低于 $15 \mu\text{g/L}$, 1 年后目标浓度谷值为 $5 \sim 10 \mu\text{g/L}$ 。

MMF: 首剂于再灌注前 72 h 内给药, 剂量为 2 g/d , 分 2 次口服, 根据受者的耐受情况可在移植后 14 d 改为 1 g/d 。

糖皮质激素: 围手术期甲泼尼龙的用量为 500 mg, 静脉给药, 每天 1 次, 用 $1 \sim 3 \text{ d}$ (用量可逐次递减, 分别为 500 mg、250 mg、125 mg), 此后不再给予糖皮质激素维持治疗。

无激素方案往往同时联合使用抗 CD25 单克隆抗体, 移植当天和移植后第 4 天各分别静脉给予巴利昔单抗 20 mg 1 次。

2. Tac + SRL:

Tac: 起始剂量为 $0.15 \sim 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分 2 次给药。一般移植后 1 个月内的目标全血浓度谷值为 $7 \sim 15 \mu\text{g/L}$, 3 个月后的目标浓度谷值低于 $15 \mu\text{g/L}$, 1 年后目标浓度谷值为 $5 \sim 10 \mu\text{g/L}$ 。

SRL: 移植后第 1 天开始用药, 起始剂量为 3 mg/d。也有报道为了避免切口相关的并发症以及淋巴囊肿, 而于移植后第 4 天才开始用药, 起始剂量为 2 mg/d。目标血药浓度为 $6 \sim 10 \mu\text{g/L}$ 。

糖皮质激素: 围手术期甲泼尼龙的用量为 500 mg, 静脉给药, 每天 1 次, 用 $1 \sim 3 \text{ d}$ (用量可逐次递减, 分别为 500 mg、250 mg、125 mg), 此后不再给予糖皮质激素维持治疗。

无激素方案一般同时合并使用抗 CD25 单克隆抗体, 移植当天和移植后第 4 天(也有报道于第 2 天)各分别静脉给予巴利昔单抗 20 mg 一次。

(五) Tac 单药治疗

Tac 的起始剂量为 $0.15 \sim 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分 2 次给药。一般移植后 1 个月内的目标全血浓度谷值为 $7 \sim 15 \mu\text{g/L}$, 3 个月后的目标浓度谷值低于 $15 \mu\text{g/L}$, 1 年后目标浓度谷值为 $5 \sim 10 \mu\text{g/L}$ 。

糖皮质激素: 围手术期甲泼尼龙的用量为 500 mg, 静脉给药, 每天 1 次, 用 $1 \sim 3 \text{ d}$ (用量可逐次递减, 分别为 500 mg、250 mg、125 mg), 此后不再给予糖皮质激素维持治疗。

Tac 单药方案一般同时联合使用抗 CD25 单克隆抗体, 移植当天和移植后第 4 天(也有报道于第 2 天)各分别静脉给予巴利昔单抗 20 mg 一次。

(全文完)

参与本指南起草和修订的人员(以姓氏笔画为序):

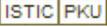
- | | |
|-----|--------------------------|
| 于立新 | 南方医科大学南方医院 |
| 马麟麟 | 首都医科大学附属北京友谊医院 |
| 卢一平 | 四川大学华西医院 |
| 石炳毅 | 解放军第三〇九医院 |
| 刘永锋 | 中国医科大学附属第一医院 |
| 刘龙 | 沈阳军区总医院 |
| 朱同玉 | 复旦大学附属中山医院 |
| 朱有华 | 第二军医大学附属长征医院 |
| 张良甫 | 第三军医大学附属新桥医院 |
| 陈实 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所 |
| 陈知水 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所 |
| 孟一曼 | 中国医科大学附属第一医院 |
| 敖建华 | 解放军总医院 |
| 傅耀文 | 吉林大学第一医院 |
| 喻俊 | 中华器官移植杂志编辑部 |
| 蔡明 | 解放军第三〇九医院 |
| 薛武军 | 西安交通大学医学院第一附属医院 |

(收稿日期: 2010-06-01)

他克莫司在临床肾移植中的应用指南(续)

作者: [中华医学会器官移植学分会肾移植学组](#)

作者单位:

刊名: [中华器官移植杂志](#) 

英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF ORGAN TRANSPLANTATION](#)

年, 卷(期): 2010, 31(10)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhqgyz98201010014.aspx