

گزارش موردی

مصرف تصادفی بیش از حد سیکلوسپورین در بیماری با سابقه پیوند

کلیه: گزارش موردی و مرور مقالات

فرناز توکلی^۱، هانیه اسفندیاری بیات^۲، عصمت عبدالله‌پور^{۱*}

۱. گروه بیماری‌های کلیه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

*نویسنده مسئول: Esmat_md@yahoo.com

چکیده

بیمار خانمی ۵۴ ساله با سابقه دو بار پیوند کلیه بود که با داروهای استاندارد سرکوب‌کننده سیستم ایمنی پس از پیوند کلیه درمان می‌شد. وی به‌جای دریافت رژیم استاندارد سیکلوسپورین (نام تجاری سانیمون) یعنی ۲۵ mg صبح و ۵۰ mg شب، به‌اشتباه ۵۰۰ mg صبح و ۱۰۰۰ mg شب به مدت سه روز دریافت کرده بود که ۲۰ برابر مقدار درمانی استاندارد بود. بیمار با علائم تهوع، استفراغ، لرزش، برافروختگی صورت، سردرد و افزایش فشارخون و کراتینین و اسیدوز متابولیک شدید مراجعه کرد. غلظت سیکلوسپورین با آزمایش سرمی قبل از نوبت بعدی ۵۲۴ ng/ml بود که مسمومیت حاد با سیکلوسپورین مطرح شد. بنابراین مصرف نوبت‌های بعدی سیکلوسپورین قطع شد و پس از رسیدن سطح سرمی سیکلوسپورین به‌میزان قابل قبول، درمان با مقدار استاندارد آغاز شد. همچنین، فشارخون بیمار با تجویز داروهای پایین‌آورنده فشارخون کنترل شد و بیمار با بهبود علائم بالینی و بازگشت کراتینین به‌میزان پایه نخستین پس از پنج روز مرخص شد. از آنجا که مسمومیت حاد با سیکلوسپورین منجر به اختلالات خفیف تا شدید گوارشی، عصبی، قلبی-عروقی، کبدی، کلیوی و موارد تهدیدکننده زندگی می‌شود، مصرف مقدار مناسب داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی و پایش منظم سطح سرمی آن‌ها ضروری است. مطالعه حاضر، با هدف تأکید بر اهمیت آموزش بیماران زیر نظر پزشکان و کارکنان درمانی برای استفاده درست از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی و تشخیص سریع و به‌موقع مسمومیت با این داروها طراحی و اجرا شد.

کلیدواژه‌ها: اختلال عملکرد کلیه، سیکلوسپورین، فشارخون بالا، مسمومیت حاد

مقدمه

مسمومیت حاد کلیوی که اغلب به‌صورت نارسایی حاد و گذرای کلیه به‌دلیل تنگی شریانه‌ی آوران تظاهر می‌یابد. آسیب کبدی و اختلالات متابولیک نیز در شرایط مصرف بیش از حد حاد گزارش شده‌اند. حدود ۵۰ درصد بیماران ممکن است بی‌علامت باشند یا علائم خفیفی نشان دهند و در ۵۰ درصد دیگر، این تظاهرات حاد شدید و تهدیدکننده حیات بوده و به مداخله پزشکی فوری نیاز دارند. سطح سرمی بیش از ۴۰۰ ng/ml سیکلوسپورین، ۱۲ ساعت پس از تجویز، احتمال بروز عوارض را در بیمار افزایش می‌دهد.

مسمومیت خفیف تا متوسط معمولاً در پی تجویز خوراکی رخ می‌دهد و می‌تواند با علائمی نظیر سردرد، تهوع، استفراغ، افزایش فشارخون، اختلال در حس (Dysesthesia)، تغییرات غیرطبیعی در حس چشایی، گرگرفتگی صورت، لرزش وضعیتی، ماهیچه‌لرزه (Fasciculation) و بروز ادم همراه باشد. مسمومیت شدید غالباً پس از تجویز تزریقی مشاهده می‌شود

سیکلوسپورین یکی از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی است که به‌طور معمول پس از پیوند کلیه استفاده می‌شود. این دارو جزء مهارکننده‌های کلسینورین (Calcineurin Inhibitors (CNIs)) است و به‌دلیل فارماکوکینتیک پیچیده و تفاوت‌های فردی بیماران، پاسخ درمانی به آن قابل پیش‌بینی نیست؛ از این‌رو، برای تجویز مقدار مناسب، پایش غلظت سرمی آن ضروری است. سیکلوسپورین دارای بازه درمانی باریکی است؛ به‌گونه‌ای که مصرف مقدار کمتر از حد آن خطر رد پیوند را افزایش می‌دهد و مصرف مقدار بیش از حد، می‌تواند با عوارض مهمی از جمله اختلال عملکرد کلیه تا عوارض تهدیدکننده حیات همراه باشد (۱).

مصرف حاد بیش از حد سیکلوسپورین معمولاً با طیفی از تظاهرات بالینی همراه است که چندین دستگاه بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. عوارض حاد شایع شامل علائم گوارشی، عصبی، قلبی-عروقی و

داشت. در بررسی ادرار، به جز پروتئینوری اندک، مورد آسیب‌شناختی دیگری مشاهده نشد. میزان پروتئین در جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته ۳۶۰ mg بود.

حداقل غلظت سرمی سیکلوسپورین قبل از نوبت بعدی، ۵۲۴ ng/ml گزارش شد که در محدوده مسمومیت قرار داشت. با مرور نحوه مصرف داروها مشخص شد که بیمار از سه روز قبل به دلیل برداشت نادرست توصیه‌های پزشک، سیکلوسپورین را مشابه مقدار مصرف میکوفنولیت موفتیل، ۵۰۰ mg صبح و ۱۰۰۰ mg شب (۲۰ برابر مقدار توصیه‌شده) مصرف کرده بود.

با توجه به یافته‌های بالینی، مایع‌درمانی داخل وریدی به دلیل کاهش حجم پلاسمای خون (Hypovolemia) آغاز شد. سیکلوسپورین قطع شد و سطح سیکلوسپورین روزانه پایش شد. برای کنترل علائم گوارشی، داروی ضدتهوع تجویز شد و فشارخون بیمار با افزایش مقدار داروهای مصرفی شامل آملودیپین و متوپرولول کنترل شد. اسیدوز ابتدا با سدیم بی‌کربنات وریدی درمان شد و با کاهش سطح پلاسمایی سیکلوسپورین به تدریج اصلاح شد.

بیمار با حال عمومی خوب، فشارخون کنترل شده، غلظت پلاسمایی در محدوده توصیه‌شده (۱۲۰ ng/ml)، کراتینین ۱/۶ mg/dl و اصلاح اسیدوز (۷/۳۵ :PH، ۲۰ meq/L :HCO₃ و ۳۸ mmHg :PCO₂) مرخص شد. در این مطالعه از اصول اخلاقی هلسینکی پیروی شد؛ از بیمار رضایت آگاهانه کتبی برای انتشار داده‌ها گرفته شد و اصول محرمانگی رعایت شد.

بحث

در این گزارش، یک مورد بالینی ارائه شد که به دلیل مصرف تصادفی بیش از حد سیکلوسپورین با علائم گوارشی، عصبی و قلبی-عروقی مراجعه کرده بود. جستجو در پایگاه داده‌های پابمد (PubMed) با واژه‌های کلیدی سیکلوسپورین (Cyclosporine) و سمیت (Toxicity) و یا مصرف بیش از حد دارو (Overdose) انجام شد و ۲۱ مقاله از نوع گزارش کوتاه (Letter) و گزارش موردی (Case Report) مرتبط با موضوع وارد مطالعه شدند (جدول ۱).

گزارش‌های موردی متعددی از عوارض مصرف بیش از حد سیکلوسپورین وجود دارد؛ مصرف تصادفی بیش از حد سیکلوسپورین خوراکی شایع‌تر است ولی عوارض تزریق وریدی آن شدیدتر است (۴-۸). هرچند علائم مسمومیت با سیکلوسپورین در مصرف استاندارد و بیش از حد آن دیده می‌شود، با افزایش میزان مصرف و سطح پلاسمایی دارو، شدت عوارض افزایش می‌یابد. مصرف بیش از حد سیکلوسپورین با مرگ‌ومیر حدود ۵ درصد همراه است و کمابیش تمام بیمارانی که درمان مناسب را به موقع دریافت می‌کنند، پس از رفع سمیت دارویی، بدون عارضه به زندگی خود ادامه می‌دهند؛ به طوری که بیش از ۹۴ درصد از

و ممکن است با عوارض جدی‌تری از جمله افزایش غیرطبیعی پتاسیم خون (Hyperkalemia)، سمیت کلیوی (Nephrotoxicity)، سمیت کبدی (Hepatotoxicity)، اختلال عملکرد مغز (Encephalopathy)، سمیت عصبی (Neurotoxicity)، تشنج، کما، خون‌ریزی گوارشی، اسیدوز متابولیک، واکنش‌های آلرژیک، آسیب حاد ریوی، اختلال‌های ضربان قلب (Dysrhythmia) و ایست قلبی همراه باشد (۲، ۳).

از طرف دیگر، مصرف طولانی‌مدت و بیش از حد سیکلوسپورین می‌تواند به مسمومیت تدریجی و غیرقابل برگشت، عمدتاً به صورت سمیت کلیوی، منجر شود. علاوه بر این، می‌تواند در بروز فشارخون بالا، سمیت عصبی، اختلالات متابولیک، افزایش خطر عفونت‌ها و حتی ایجاد بدخیمی نقش داشته باشد. عوارض مزمن به مقدار و مدت زمان مصرف بستگی دارند.

با توجه به فراوانی مصرف این دارو در شرایط بالینی مختلف، احتمال مصرف تصادفی بیش از حد وجود دارد و هدف از گزارش این مورد بالینی و مرور موارد بالینی مشابه برجسته کردن این نکته است که شناسایی تظاهرات بالینی در هر دو حالت مصرف بیش از حد حاد و مزمن سیکلوسپورین برای تشخیص به موقع و مدیریت صحیح ضروری است. همچنین، با پایش دقیق مصرف این دارو می‌توان از مصرف اشتباه آن پیشگیری کرد و مرگ‌ومیر و عوارض ناشی از داروی مهارکننده سیستم ایمنی را به حداقل رساند.

معرفی مورد

بیمار خانم ۵۴ ساله با سابقه دو بار پیوند کلیه به ترتیب ۱۷ و ۷ سال قبل از مراجعه- و سابقه بیماری روان‌پزشکی، با علائم تهوع و استفراغ بدون اسهال، سردرد، برافروختگی صورت، لرزش اندام‌های فوقانی و افزایش فشارخون، به اورژانس مراجعه کرد. بیمار تحت درمان استاندارد پس از پیوند کلیه شامل پردنیزولون ۵ mg در روز، میکوفنولیت موفتیل ۵۰۰ mg صبح و ۱۰۰۰ mg شب و سیکلوسپورین ۲۵ mg صبح و ۵۰ mg شب بود. سایر داروهای مصرفی بیمار شامل والپروات سدیم، تری‌فلوپرازین، لورازپام، آسپیرین، فولیک اسید، آملودیپین و متوپرولول بودند.

با وجود سابقه کنترل مناسب، فشارخون بیمار در هنگام مراجعه ۱۸۰/۱۱۰ mmHg بود. سایر علائم حیاتی در محدوده طبیعی بودند و در معاینه کلی بدن، به جز لرزش دست‌ها، نشانه غیرطبیعی مشاهده نشد.

در بررسی‌های آزمایشگاهی، شمارش سلول‌های خونی، آنزیم‌های کبدی، نسبت بین‌المللی استاندارد (International Normalized Ratio (INR))، آلومین، الکترولیت‌های سرم، اسید اوریک و پروتئین واکنشگر C (CRP) در محدوده طبیعی بودند. نیتروژن اوره خون (Blood Urea Nitrogen (BUN)) ۴۸ mg/dl و کراتینین سرم ۲/۲ mg/dl (افزایش نسبت به آزمایش قبلی بیمار ۱/۵ mg/dl) بودند. بیمار اسیدوز شدید متابولیک با PH: ۷/۲۲، HCO₃: ۹/۹ meq/L و PCO₂: ۳۴ mmHg

جدول ۱. مطالعه‌های مرتبط با مصرف بیش از حد سیکلوسپورین

نام نویسنده نخست	سال انتشار	سطح نخستین سیکلوسپورین پس از مصرف (ng/ml)	یافته‌های بالینی نخستین	درمان	پیامد نهایی
Honcharik.N	۱۹۸۴	۶۷۰۰	-	زغال فعال (Activated Charcoal) و قطع دارو	افزایش خفیف کراتینین
Schroeder.t.j	۱۹۸۶	-	-	-	-
Baumhefner.RW	۱۹۸۷	۱۷۷۸	احساس سوزش در دهان و تغییر در حس چشایی، افزایش حساسیت در اندام‌ها، گرگرفتگی صورت، تورم شکم و ادم اندام‌ها و ناراحتی خفیف معده	قطع دارو	افزایش خفیف فشارخون
Kokado.Y	۱۹۸۹	۱۲۰۰	درد شکم و افزایش بیلی‌روبین و کراتینین سرم	قطع دارو	بدون عارضه
Anderson.A.B	۱۹۹۲	۱۹۰	بی‌علامت (درمان سریع پس از مصرف اشتباه)	زغال فعال و قطع دارو	بدون عارضه
Sketris IS	۱۹۹۳	۵۸۷۷	درد کولیکی شکم و احتباس ادرار و افزایش کراتینین سرم	قطع دارو	بدون عارضه
de Perrot M	۲۰۰۰	۱۲۵۶	ادم مغزی	قطع دارو	مرگ
Dussol B	۲۰۰۰	۴۱۰۰	احتباس ادرار و نکروز توبولی حاد و یرقان	قطع دارو	اختلال عملکرد پایدار کلیه و نیاز به دیالیز
LoVecchio FA	۲۰۰۰	۲۴۳۸	احساس تنش و بی‌قراری (Agitation)، لرزش اندام‌ها و ماهیچه‌لرزه و اختلال ضربان قلب	قطع دارو	بدون عارضه
Nghiem DD	۲۰۰۲	۳۶۸۷	افزایش کراتینین سرم، افزایش آنزیم‌های کبدی، اسفالوپاتی مغزی گذرا	قطع دارو و فنی‌توئین	افزایش کراتینین
Leitner GC	۲۰۰۳	۱۵۰۰	نارسایی حاد کلیه	شستشوی معده، کلسیرامین و قطع دارو، همودیالیز (Haemodiafiltration)	بدون عارضه
Fujisaki G	۲۰۰۵	۴۵۰	کُندتپشی سینوسی	قطع دارو	بدون عارضه
Kwon SU	۲۰۰۶	۸۹۰۰	افزایش بیلی‌روبین و کراتینین سرم، اسیدوز، تشنج	تعویض کامل خون و تعویض پلاسما	بدون عارضه
Fahimi F	۲۰۰۹	۴۰۰	تهوع و استفراغ، درد شکم، لرزش، ضعف و افزایش فشارخون	قطع دارو	بدون عارضه
Moorman MT	۲۰۱۱	۱۷۹۷	افزایش بیلی‌روبین و کراتینین، تشنج	زغال فعال، استیل سیستین، تعویض پلاسما و تعویض سلول‌های قرمز خون	بدون عارضه
Eisenberg S.	۲۰۱۳	-	-	-	-
Tafazoli A	۲۰۱۵	۱۰۰۰	تهوع، استفراغ، گرگرفتگی، احساس فشار در قفسهٔ سینه، لرزش و سرگیجه	قطع دارو	بدون عارضه
Teimouri A	۲۰۲۰	-	تشنج	کاهش مقدار	بدون عارضه
Al-Amrani F	۲۰۲۳	۳۰۰	علامت خارجِ هرمی (Extrapyramidal)	قطع دارو	بدون عارضه
Bacle A	۲۰۲۳	۶۹۳	تهوع، استفراغ، بی‌هوشی، لرزش	قطع دارو	بدون عارضه
Gulmez R	۲۰۲۵	۲۶۰۵	بی‌علامت (درمان سریع پس از مصرف اشتباه)	قطع دارو، مایع‌درمانی، این-استیل سیستین، القای سیتوکروم P450 (ریفامپیسین و فنوباربیتال)	بدون عارضه

(۱۷)؛ درحالی‌که در گزارش دیگری از بیماری با پیوند کلیه، اختلال عملکرد کلیه منجر به همودیالیز شد؛ اما نارسایی کلیه پس از درمان بهبود یافت (۱۸). گاهی وابستگی به مقدار مصرف دارو یا اختلاف در داروجنبش‌شناختی (Pharmacokinetic) نمی‌تواند این تفاوت را توجیه کند. در بیمار حاضر، با قطع دارو و رسیدن غلظت سیکلوسپورین به سطح توصیه‌شده درمانی، عملکرد کلیه پس از ۷۲ ساعت به سطح پایه بازگشت. اختلالات الکترولیت شامل افزایش پتاسیم خون، کاهش منیزیم خون (Hypomagnesemia)، افزایش اسید اوریک خون (Hyperuricemia)، افزایش دفع کلسیم در ادرار (Hypercalciuria) و اسیدوز متابولیک به‌عنوان عوارض مسمومیت با سیکلوسپورین توصیف شده‌اند (۱۹). در بیمار حاضر، اسیدوز متابولیک شدید از یافته‌های آزمایشگاهی بود که درمان شد.

اختلالات قلبی - عروقی در مصرف بیش از حد سیکلوسپورین عمدتاً شامل افزایش فشارخون، کمبود خون‌رسانی به قلب (Ischemic Heart Changes)، اختلالات ضربان قلب (Cardiac arrhythmia) اعم از ضربان سریع (Tachycardia) و کند قلب (Bradycardia)، احتمال بازآرایی (Remodeling) یا ضخیم شدن ماهیچه قلب (Hypertrophic Cardiomyopathy) است (۳، ۲۰). در بیمار حاضر، تنها افزایش فشارخون مشاهده شد که با افزایش مقدار مصرف داروهای کاهنده فشارخون و قطع موقت سیکلوسپورین کنترل شد. همچنین، حالت برافروختگی در تجویز وریدی و مصرف بیش از حد سیکلوسپورین خوراکی، مانند بیمار حاضر، گزارش شده است که احتمالاً به‌دلیل جذب سریع و افزایش ناگهانی غلظت دارو در خون رخ می‌دهد (۲۱).

در حال حاضر، راهنمای بالینی استاندارد برای مصرف بیش از حد سیکلوسپورین وجود ندارد. مرور اقدامات درمانی گزارش شده در مطالعات موردی می‌تواند در راهنمایی تصمیم‌گیری بالینی سودمند باشد.

حذف سیکلوسپورین از خون به‌طور کلی الگوی دوفازی دارد و نیمه‌عمر آن بین ۵ تا ۲۸ ساعت متغیر است؛ به‌گونه‌ای که میانگین نیمه‌عمر سیکلوسپورین حدود ۱۹ ساعت گزارش شده است. در بیماران مبتلا به مسمومیت ناشی از سیکلوسپورین، ممکن است تجویز دارو برای چند روز قطع شود یا درمان به‌صورت یک روز در میان ادامه یابد تا ثبات بالینی بیمار حاصل شود (۲).

پاک‌سازی گوارشی (Gastrointestinal Decontamination) معمولاً تا ۱ ساعت پس از مصرف بیش از حد دارو می‌تواند مؤثر باشد. جذب سیکلوسپورین از دستگاه گوارش از حدود ۱/۵ تا ۲ ساعت پس از مصرف آغاز می‌شود و تا ۸ ساعت ادامه می‌یابد؛ بنابراین، انجام اقدامات پاک‌سازی گوارشی حتی پس از گذشت ۱ ساعت ممکن است همچنان منطقی بوده و در کاهش اثرات سمی سیکلوسپورین نقش داشته باشد. در یک گزارش موردی، مصرف زغال فعال ۳ ساعت پس از مصرف بیش از حد دارو، باعث کاهش نیمه‌عمر محاسبه‌شده سیکلوسپورین شده است (۲۲). در گزارش دیگری، پاک‌سازی گوارشی و استفاده زود هنگام از زغال فعال باعث

بیماران به‌طور کامل بهبود می‌یابند و تنها در موارد نادر، ناتوانی دائمی مشاهده می‌شود. هیچ رابطه خطی مشخصی بین سطح خونی سیکلوسپورین و شدت اثرات سمی آن وجود ندارد.

عوامل متعددی مانند پیوند عضو، بیماری زمینه‌ای، مدت زمان مصرف دارو و شکل دارویی سیکلوسپورین، می‌توانند در پیش‌آگهی و پیامدهای بالینی نقش داشته باشند (۲). در مقالات مرور شده، تفاوت غلظت سرمی سیکلوسپورین و علائم بالینی مختلف در بیماران مشاهده می‌شود. غلظت‌های سرمی گزارش شده بستگی به تفاوت‌های فردی بیماران، زمینه‌های بالینی متفاوت، شکل داروی مصرفی و تفاوت در زمان اندازه‌گیری دارند. برخی از پژوهش‌ها حداقل غلظت سرمی و برخی حداکثر غلظت سرمی سیکلوسپورین را بلافاصله پس از مصرف بیش از حد آن گزارش کرده‌اند. در مطالعه ما، حداقل غلظت سرمی سیکلوسپورین قبل از مصرف نوبت بعدی اندازه‌گیری شد.

از جمله دلایل مصرف تصادفی بیش از حد سیکلوسپورین، خطاهای ناشی از اقدامات تجویزی و درمانی پزشکان مانند اشتباه در تجویز نوع دارو، تجویز اشتباه مقدار دارو با ساختار مختلف و تفسیر نادرست دستور پزشک است (۹) که در پژوهش حاضر، علت آخرین مورد بود.

در گزارش‌های مرتبط با مصرف تصادفی بیش از حد سیکلوسپورین، تظاهرات بالینی بیماران شامل علائم گوارشی، عصبی، قلبی - عروقی و اختلال عملکرد کلیه بوده است (۱۰). اختلالات گوارشی جزء شایع‌ترین علائم مصرف بیش از حد سیکلوسپورین است که شامل تهوع، استفراغ، درد شکم، اسهال، گاستریت، زخم‌های پپتیک و مسمومیت کبدی می‌شوند (۲). در مطالعه موردی حاضر، تهوع و استفراغ از جمله شکایت‌های اصلی بیمار بود.

عوارض عصبی می‌توانند از شایع‌ترین شکایات در مصرف بیش از حد حاد سیکلوسپورین باشند. این عوارض می‌توانند از لرزش‌های خفیف تا سندرم‌های جدی مانند کاهش سطح هوشیاری، لکوانسفالوپاتی برگشت‌پذیر خلفی، تشنج، علائم خارج هرمی، ادم مغزی، کما و مرگ متغیر باشند (۱۱-۱۳). لرزش که به آن لرزش ناشی از داروهای پس از پیوند (Toxic Transplant Tremor) گفته می‌شود، علامت هشداردهنده است و به‌راحتی شناسایی می‌شود (۱۴). در بیمار حاضر، سردرد و لرزش دست‌ها مشاهده شد و پنج روز پس از قطع دارو، لرزش دست‌ها بهبود یافت.

اختلال عملکرد کلیه از دیگر عوارض مهم است که به‌طور قوی با سطح پلاسمایی دارو مرتبط است و ناشی از ترکیبی از تنگی عروق کلیوی، استرس اکسیداتیو، التهاب، فعال‌سازی سیستم رنین-آنژیوتانسین - آلدوسترون، و آسیب مستقیم سلولی است (۱۵، ۱۶). گزارش‌ها در مورد بهبود نیافتن اختلال عملکرد کلیه پس از مسمومیت با سیکلوسپورین، متفاوت هستند؛ برای مثال در گزارش بیماری با پیوند ریه، اختلال عملکرد کلیه پس از قطع دارو و رسیدن به غلظت درمانی دارو پایدار ماند

(۲۶). هر چند استفاده از این داروها به دلیل شواهد محدود، چندان توصیه نمی‌شود، ولی در شرایط بالینی خاص می‌تواند سودمند باشد؛ مثلاً در بیماری که به دلیل مصرف بیش از حد سیکلوسپورین دچار تشنج شده است، تجویز فنی توئین علاوه بر درمان تشنج می‌تواند در حذف زودتر سیکلوسپورین مؤثر باشد.

در مطالعه‌ای که اخیراً منتشر شده است یک کودک دوساله که تصادفی سیکلوسپورین با غلظت سرمی حدود ۱۰ برابر مصرف کرده بود به دلیل اقدام درمانی سریع از جمله قطع سیکلوسپورین، مایع‌درمانی وریدی و تجویز القاء‌کننده سیتوکروم P450، علائم بالینی ایجاد نشد (۲۷). در مورد بیمار حاضر، با توجه به خفیف بودن نسبی علائم و وجود فاصله زمانی از مصرف آخرین دوز دارو و مراجعه، برای درمان علاوه بر قطع مصرف دارو و پایش سطح آن، از مداخلات درمانی پشتیبان شامل مایع‌درمانی، درمان اسیدوز و کنترل فشارخون استفاده شد.

نتیجه‌گیری

مصرف گسترده سیکلوسپورین در شرایط بالینی مختلف، از جمله پس از پیوند عضو، ممکن است با خطر مصرف تصادفی بیش از حد همراه باشد. بنابراین انجام اقدامات پیشگیرانه از جمله محاسبه دقیق مقدار دارو با توجه به ترکیب دارو و شرایط بالینی، آموزش بیمار در مورد نحوه مصرف درست دارو، آموزش مناسب کارکنان درمانی، ثبت کامل و واضح نام دارو به‌منظور جلوگیری از اشتباه با داروهای دارای نام مشابه و پایش مکرر غلظت سرمی دارو، ضروری است. از سوی دیگر، کارکنان درمانی باید نسبت به علائم مصرف تصادفی بیش از حد دارو آگاه باشند و درمان به‌موقع و مناسب، از جمله قطع مصرف دارو و پاک‌سازی دستگاه گوارش را مدنظر قرار دهند تا از ناتوانی و مرگ‌ومیر ناشی از آن جلوگیری شود.

پیشگیری از بروز علائم بالینی در کودکی شد که سیکلوسپورین را تصادفی بیش از حد مصرف کرده بود (۴).

پلاسمافگری (Plasmapheresis) به‌تنهایی در کاهش سطح سیکلوسپورین مؤثر نیست. گزارش‌های موردی از مصرف تصادفی بیش از حد سیکلوسپورین در بیماران با پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز ارائه شده که در موارد شدید، از تعویض سلول‌های قرمز خون و پلازما به‌طور هم‌زمان برای درمان استفاده شده است (۱، ۲۳). با این حال، تعویض کامل خون (Whole Blood Exchange) با عوارض جانبی متعددی همراه است که از جمله آن‌ها می‌توان به کمبود کلسیم خون (Hypocalcaemia)، واکنش‌های حساسیتی و کاهش تعداد پلاکت‌های خون (Thrombocytopenia) اشاره کرد.

دیالیز خون به‌تنهایی در کاهش سطح سیکلوسپورین مؤثر نیست (تا حدود ۱ درصد از کل سیکلوسپورین را حذف می‌کند). در یک گزارش موردی، تعویض کامل خون همراه با هموفیلتراسیون در بیمار مسنی با پیوند کلیه که ۱۰۰ برابر مقدار معمول سیکلوسپورین را دریافت کرده بود و دچار اختلال عملکرد شدید کلیه شده بود، با بهبود بالینی همراه بود (۲۴). در بیمار دیگری با اختلال عملکرد کبد و کلیه، تعویض کامل خون به‌همراه آفریزس (Apheresis) پیامد بالینی خوب و بدون عارضه طولانی‌مدت داشت (۲۵).

با توجه به اینکه حذف سیکلوسپورین وابسته به سیتوکروم P450 است، افزایش فعالیت سیتوکروم P450 با استفاده از روش‌های داروشناختی برای درمان مصرف بیش از حد سیکلوسپورین مطرح شده است. داروهایی مانند فنی‌توئین، فنوباربیتال، کاربامازپین و ریفامپین به‌عنوان القاکننده‌های P450 شناخته می‌شوند که با افزایش متابولیسم سیکلوسپورین، ممکن است اثرات مصرف بیش از حد آن را کاهش دهند.

منابع

1. Tafazoli A. Accidental overdose of oral cyclosporine in haematopoietic stem cell transplantation: A case report and literature review. *Drug Saf Case Rep.* 2015;2(1):20.
2. Ershad A, Taziki S, Ebrahimian M, Abadi SSD. Acute cyclosporine overdose: A systematic review. *Medicina Clínica Práctica.* 2023;6(2):100358.
3. LoVecchio FA, Goltz HR. Atrial fibrillation following acute overdose with oral cyclosporine. *Ann Pharmacother.* 2000; 34(3): 405.
4. Anderson AB, Primack W. Treatment of a child with acute cyclosporine overdose. *Pediatr Nephrol.* 1992;6(2):222.
5. Kokado Y, Takahara S, Ishibashi M, Sonoda T. An acute overdose of cyclosporine. *Transplantation.* 1989;47(6):1096-7.
6. Schroeder TJ, Wadhwa NK, Pesce AJ, First MR. An acute overdose of cyclosporine. *Transplantation.* 1986;41(3):406-9.
7. Baumhefner RW, Myers LW, Ellison GW, Tourtellote WW, Belendiuk GW, Wilkinson A, et al. Huge cyclosporin overdose with favourable outcome. *Lancet.* 1987;2(8554):332.
8. Arellano F, Monka C, Krupp PF. Acute cyclosporin overdose. A review of present clinical experience. *Drug Saf.* 1991;6(4):266-76.
9. Fahimi F, Baniasadi S, Najafi Zadeh K. Dose switch to another dosage form of Neoral increase the risk of medication error? *Ann Transplant.* 2009;14(4):58-60.
10. Sketris IS, Onorato L, Yatscoff RW, Givner M, Nicol D, Abraham I. Eight days of cyclosporine overdose: a case report. *Pharmacotherapy.* 1993;13(6):658-60.
11. Al-Amrani F, Al Rawas A, Al-Ajmi E, Al Futaisi A. Case report: Cyclosporine A-induced extrapyramidal syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Front Neurol.* 2023;14:1140732.
12. Teimouri A, Ahmadi SR, Anavri Ardakani S, Foroughian M. Cyclosporine-A-based immunosuppressive therapy-induced neurotoxicity: A case report. *Open Access Emerg Med.* 2020 Apr 28;12:93-7.
13. de Perrot M, Spiliopoulos A, Cottini S, Nicod L, Ricou B. Massive cerebral edema after I.V. cyclosporin overdose. *Transplantation.* 2000;70(8):1259-60.

14. Eisenberg S. The case of the toxic transplant tremors. *ONS Connect*. 2013;28(3):41.
15. Wu Q, Wang X, Nepovimova E, Wang Y, Yang H, Kuca K. Mechanism of cyclosporine A nephrotoxicity: Oxidative stress, autophagy, and signalings. *Food Chem Toxicol*. 2018;118:889-907.
16. Abd-Eldayem AM, Makram SM, Messiha BAS, Abd-Elhafeez HH, Abdel-Reheim MA. Cyclosporine-induced kidney damage was halted by sitagliptin and hesperidin via increasing Nrf2 and suppressing TNF- α , NF- κ B, and Bax. *Sci Rep*. 2024;14(1):7434.
17. Dussol B, Reynaud-Gaubert M, Saingra Y, Daniel L, Berland Y. Acute tubular necrosis induced by high level of cyclosporine A in a lung transplant. *Transplantation*. 2000;70(8):1234-6.
18. Bacle A, Lhermitte R, Le Daré B, Mercerole M, Vigneau C, Le Corre P, et al. Unexpected overdose of oral cyclosporine in a kidney transplant patient: a case report. *Eur J Hosp Pharm*. 2023;30(4):242-4.
19. Farouk SS, Rein JL. The many faces of calcineurin inhibitor toxicity-what the FK? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020;27(1):56-66.
20. Fujisaki G, Kami M, Murashige N, Kishi Y, Inokuchi C, Tanosaki R, et al. Sinus bradycardia associated with cyclosporine following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(2):211-2.
21. van Hooff JP, Bessems P, Beuman GH, Leunissen KM. The absence of an allergic reaction to cyclosporine capsules in a patient allergic to standard oral and intravenous solutions of cyclosporine. *Transplant Proc*. 1988;20(2 Suppl 2):640.
22. Honcharik N, Anthon S. Activated charcoal in acute cyclosporin overdose. *Lancet*. 1985;1(8436):1051.
23. Moorman MT, Epstein RB, Smith JW, O'Neal C, Holter JL. Management of cyclosporine overdose in a hematopoietic stem cell transplant patient with sequential plasma exchange and red blood cell exchange. *J Clin Apher*. 2011;26(3):156-8.
24. Leitner GC, Hiesmayr M, Hoecker P, Jilma B. Therapeutic approaches in the management of oral cyclosporine A intoxication. *Transplantation*. 2003;75(10):1764-5.
25. Kwon SU, Lim SH, Rhee I, Kim SW, Kim JK, Kim DW, et al. Successful whole blood exchange by apheresis in a patient with acute cyclosporine intoxication without long-term sequelae. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(4):483-5.
26. Nghiem DD. Role of pharmacologic enhancement of p-450 in cyclosporine overdose. *Transplantation*. 2002;74(9):1355-6.
27. Gulmez R, Saygili S, Yilmaz EK, Agbas A, Canpolat N. Challenges in acute cyclosporine toxicity in a child with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2025;40(3):707-9.

Case Report

Accidental High-Dose Cyclosporine Administration in a Kidney Transplant Recipient: A Case Report and Literature Review

Farnaz Tavakoli¹, Hanieh Esfandiari Bayat², Esmat Abdollahpour^{*1}

1. Department of Nephrology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2. School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding Author: Esmat_md@yahoo.com

Abstract

We present the case of a 54-year-old female patient with a history of two kidney transplants who was receiving standard immunosuppressive therapy post-transplantation. Due to a medication error, she received cyclosporine (Sandimmun) at a dose of 500 mg in the morning and 1000 mg at night—twenty times the prescribed regimen of 25 mg in the morning and 50 mg at night—for three consecutive days. She presented with symptoms of nausea, vomiting, tremor, facial flushing, headache, and elevated blood pressure. Laboratory investigations revealed a marked increase in serum creatinine and severe metabolic acidosis. Her serum cyclosporine concentration was measured at 524 ng/mL, consistent with acute cyclosporine toxicity.

Cyclosporine was immediately discontinued, and serum levels were closely monitored. Upon normalization, standard dosing was cautiously reinitiated. Antihypertensive therapy was administered to control blood pressure. The patient's clinical symptoms improved, and serum creatinine returned to baseline within five days, allowing for discharge.

Acute cyclosporine toxicity can manifest with a spectrum of complications, including gastrointestinal disturbances, neurological symptoms, cardiovascular effects, and renal and hepatic dysfunction, ranging from mild to life-threatening complications. This case underscores the critical importance of accurate dosing, therapeutic drug monitoring, and patient education in the administration of immunosuppressive agents. It also highlights the need for vigilance among healthcare providers to prevent medication errors and to ensure prompt recognition and management of drug-related toxicities.

Keywords: Acute toxicity, Cyclosporine, Hypertension, Renal dysfunction, Tremor

Please cite this article as follows:

Tavakoli F, Esfandiari Bayat H, Abdollahpour E. Accidental High-Dose Cyclosporine Administration in a Kidney Transplant Recipient: A Case Report and Literature Review. *Selec Intern Dis and Pediat* 2026; 3(1): 29-34.