

临床药师参与肾移植后肺部感染患者的药物治疗实践

曹伟¹, 王祥慧², 徐达³, 周佩军², 何乐^{3*}

(¹厦门大学附属第一医院药学部, 厦门 361003;
上海交通大学附属瑞金医院 ²器官移植中心, ³药剂科, 上海, 200025)

[摘要] 目的 通过临床药师参与药物治疗实践, 提高肾移植后肺部感染治疗的有效性、安全性与经济性。方法 临床药师全程积极参与 1 例肾移植后肺部感染患者的治疗, 在药物的选用、药物相互作用与不良反应的监护、患者出院宣教等方面提供药学服务。结果 临床药师与医生紧密合作, 患者治愈出院。结论 临床药师积极参与肾移植后肺部感染患者的药物治疗, 可提高药物治疗的有效性、安全性、经济性。

[关键词] 临床药师; 肾移植; 肺部感染; 药学监护

Practice of Clinical Pharmacists Participating in Drug Treatment for Renal Transplant Recipient with Pulmonary Infection

CAO Wei¹, WANG Xiang-hui², Xu Da³, ZHOU Pei-jun², HE Le^{3*} (Pharmacy Department, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China; RuiJin Hospital Affiliated to College of Medicine, ShangHai JiaoTong University, ²Organ Transplantation Center, ³Pharmacy Department, ShangHai 20025, China)

[ABSTRACT] *AIM* To promote the efficacy, safety and economy of drug treatment by clinical pharmacists participating in drug treatment for pulmonary infection after renal transplantation. *METHODS* Clinical pharmacist provided pharmaceutical care in every respect, such as drug selection, drug interaction and adverse drug reaction monitoring, discharge education, and so on. *RESULTS* The patient recovered and discharged from hospital by close collaboration between doctor and clinical pharmacist. *CONCLUSION* Efficacy, safety and economy of drug treatment could be improved by clinical pharmacists' pharmaceutical practice.

[KEY WORDS] clinical pharmacist, renal transplantation, pulmonary infection, pharmaceutical care

肾移植患者需长期服用免疫抑制剂, 如环孢素或他克莫司、霉酚酸酯、泼尼松, 免疫功能低下, 易并发各种感染, 肺部是首要感染部位, 发生率约为 9%~16%, 是造成肾移植患者死亡的主要原因^[1,2]。肾移植患者出现肺部感染时, 其治疗过程较为复杂, 一方面需把患者免疫力维持在相对平衡状态, 如感染的控制有赖于机体免疫力的恢复, 而机体免疫力过度

作者简介: 曹伟, 女, 硕士, 主管药师 研究方向: 临床药学 *通讯作者: 何乐, 硕士, 主管药师 研究方向: 临床药学 Tel 13512152771. E-mai: hl7166@gmail.com

恢复可引起移植肾排斥反应；另一方面，某些抗菌药物与免疫抑制剂存在药物相互作用，需要调整药物剂量以确保抗感染治疗的有效性并预防排斥反应；另外，还需尽量避免药物对组织器官，尤其是肾脏的损伤。而上述因素为临床药师融入治疗团队更好地发挥专长提供了契机，现对临床药师参与的一例肾移植后肺部感染患者的药物治疗过程进行阐述，为临床药师如何更好地进行药学监护与服务提供参考。

1 病例介绍

患者，男，26岁，身高183cm，体重58.6kg，体重指数17.50，2012年1月12日因“IgA肾病，尿毒症期”行亲属肾移植术。术后使用抗胸腺淋巴细胞球蛋白诱导免疫3天，后予吗替麦考酚酯胶囊0.5g/0.5g+他克莫司胶囊1.5mg/1.0mg+醋酸泼尼松片10mg维持免疫抑制治疗，肌酐(Scr)波动于90~100 μmol/L，尿量约3000 mL/d。4.20晨，无明显诱因下出现发热(37.6℃)，至下午体温自行降至正常；4.23晨体温再次升高达38.5℃，期间无咳嗽咳痰，无胸闷气喘，无尿量减少。4.23午急诊就诊，体温38.3℃，神清、精神可，无咳嗽咳痰、胸闷气喘，双肺听诊呼吸音清、双肺底可及少量湿啰音、无胸膜摩擦音，血压、心率、呼吸正常，移植肾区无肿胀、压痛，双下肢无水肿；WBC $9.19 \times 10^9/L$ 、NE% 84.6%、BUN 6.1mmol/L、Scr 87 μmol/L，胸部CT示双肺阴影、考虑感染可能，门诊以“肾移植术后状态、肺部感染”收入院。

2 诊疗过程

患者入院后，临床医师与临床药师一起分析病情、讨论治疗方案，具体治疗经过如下：首先停用吗替麦考酚酯胶囊、他克莫司胶囊、醋酸泼尼松片，加用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40mg/d、盐酸莫西沙星注射液0.4g q24h、注射用哌拉西林他唑巴坦钠4.5g q12h(每次滴注3h)、阿昔洛韦片0.2g q6h、氟康唑注射液0.2g q24h抗炎及覆盖细菌、病毒及真菌。用药2天后，在使用吲哚美辛栓退热下，患者最高体温仍高达38.4℃，4.25加用复方磺胺甲噁唑片0.48g q12h、注射用人免疫球蛋白5g qd覆盖卡氏肺孢子虫并增强患者免疫力，但患者病情仍进展，出现胸闷、活动后气促，考虑未覆盖耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)，于4.27加用注射用盐酸万古霉素0.5g q24h，并停用哌拉西林他唑巴坦钠、莫西沙星、氟康唑、阿昔洛韦，换用注射用亚胺培南西司他丁钠1g q12h(以亚胺培南计，每次滴注3h)、注射用更昔洛韦0.25g q12h、伊曲康唑注射液0.25g q24h分别覆盖细菌、巨细胞病毒与霉菌，将甲泼尼龙剂量降至20mg/d降低免疫抑制力度。患者体温仍继续上升至39℃，且活动后气促加重、平躺时胸闷加重，4.29加用注射用胸腺肽 α_1 1.6mg qod。患者病情仍进展，需面罩吸氧，且胸片示双肺广泛渗出、较前增多，5.2停用伊曲康唑、甲泼尼龙，换用伏立康唑片0.2g q12h、醋酸泼尼松片10mg qd，并根据血药浓度监测结果将万古霉素用量增至0.5g q12h。3天后，患者体温下降，最高体温37.2℃，胸闷、气促较前明显好转，无咳嗽咳痰，鼻导管吸氧5L/min氧饱和度99%，呼吸约20次/min，5.5停用胸腺肽 α_1 ，5.9停用复方磺胺甲噁唑片、免疫球蛋白。

5.12下午6:30患者体温突然升高至38.7℃，且白天尿量仅为600mL，查体发现移植肾区肿胀，加用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40mg×3d、他克莫司胶囊1mg

q12h、醋酸泼尼松片 10mg qd 抗排异。3 天后，患者体温正常、移植肾区肿胀感明显减轻，根据血药浓度监测结果降低他克莫司剂量至 1mg/0.5mg。鉴于患者生命体征平稳，陆续停用万古霉素、更昔洛韦。因患者 Scr、BUN 由 5.15 的 80 μmol/L、8.2mmol/L 上升至 5.17 的 141 μmol/L、9.4mmol/L，5.19 结合血药浓度监测结果降低他克莫司剂量至 0.5mg q12h。之后，患者 BUN、Scr 逐渐下降，于 5.28 降至正常范围。鉴于患者生命体征平稳，肺部 CT 示肺部病灶较 5.18 部分吸收，5.31 停用亚胺培南西司他丁钠，换用左氧氟沙星片 0.5g q24h。6.1 患者康复出院，出院医嘱为左氧氟沙星片 0.5g q24h、伏立康唑片 0.2g q12h、他克莫司胶囊 0.5mg q12h、醋酸泼尼松 10mg qd。

3 讨论

促进药物合理应用与保护患者用药安全是临床药师直接参与临床治疗实践的最终目的，临床药师参与本例患者的药物治疗实践过程中与临床医师通力协作，始终遵循安全、有效、经济的合理用药原则。首先，为保证抗感染治疗的有效性，根据肾移植术后肺部感染的特点^[1~2]，如病原谱广、多混合感染、临床症状与体征不明显、未及时处理病情进展迅速、病原学检查阳性率低等，结合目前肾移植术后肺部感染的治疗经验^[3]，患者入院后即给予抗细菌、病毒、真菌的经验性治疗，并根据病情变化，陆续加用抗卡氏肺孢子虫的复方磺胺甲噁唑片、抗 MRSA 的万古霉素，并将抗菌药物升级为亚胺培南西司他丁、更昔洛韦、伏立康唑。另外，免疫抑制剂所致免疫力低下可使机体清除病原菌能力下降、感染难以控制，且器官移植受者发生感染时移植物发生排斥反应的概率低，现提倡对移植后感染采取免疫抑制剂减量甚至全部停用的措施，待感染完全控制后适时恢复免疫抑制用药^[4]，故患者入院时停用所有口服免疫抑制剂，静脉使用甲泼尼龙减轻肺部炎症反应同时维持基础免疫，降低病死率、防止移植肾功能丧失^[5]。在病情进展时，逐渐减少甲泼尼龙用量，根据患者 IgG 水平（654mg/dl，轻度低丙种球蛋白血症）适当加用免疫球蛋白^[6]、胸腺肽 α₁ 促机体免疫力的恢复，缩短病程。有文献报道^[7~8]，应用免疫球蛋白和胸腺肽 α₁ 的被动治疗方案可有效提高肾移植后重症肺部感染患者的治愈率、减少病死率。经过抗细菌、病毒、真菌、原虫的“四联”治疗以及使用免疫调节剂，患者的肺部感染得到控制，并逐步好转，保证了抗感染治疗的有效性。

为保证用药安全性，临床药师结合患者用药情况，在重点关注可能发生的药物不良反应、药物相互作用的同时，建议临床医师对他克莫司、万古霉素进行血药浓度监测并根据监测结果调整用药剂量，临床医师予以采纳。对于药物不良反应，患者联合使用多种主经肝代谢或肾排泄且具肝、肾毒性的药物，临床药师需对尿量、肌酐、尿素氮、血清转氨酶、胆红素水平进行监测，及时评价患者肝、肾功能的变化；亚胺培南剂量超过 2g、以及有抽搐病史和肾功能减退者可出现中枢神经系统不良反应^[9]，与更昔洛韦合用时曾出现无显著特点的癫痫发作报道^[10]，且患者同时联用多种可致神经精神系统反应的药物，如甲泼尼龙、氟康唑、甲泼尼龙等，需关注患者的精神状态；伏立康唑、甲泼尼龙等可引起电解质紊乱，需监测其电解质水平，等。对于药物相互作用，最重要的是伏立康唑对他克莫司代谢的抑制作用，伏立康唑为 CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4 抑制剂，而他克莫司主经 CYP3A4 代谢，且伏立康唑说明书明确建议后者两药合用时他克莫司剂量应减至原剂量的 1/3 并严密监测血药浓度。当患者加用他克莫司胶囊时，临床药师建议其

起始剂量应降至 0.5mg q12h, 并根据血药浓度监测结果调整剂量, 但临床医师未降低给药剂量, 仅采纳监测血药浓度的建议。

抗感染治疗中, 某些抗菌药物的使用剂量偏低, 如哌拉西林他唑巴坦钠、氟康唑、万古霉素、亚胺培南西司他丁钠, 主要是考虑患者同时使用多种药物主要经肾排泄或具肾毒性的药物, 且其肾移植术后 4 月余, 对肾功能要求高, 因此在保证抗感染疗效的同时尽量小剂量使用具有肾毒性的抗菌药物。对于亚胺培南西司他丁, 严重感染时常用给药方案为 1g q8h (以亚胺培南计), 而根据患者用药情况, 其大剂量使用亚胺培南西司他丁出现中枢神经系统不良反应的风险高, 结合延长单次输注时间可提高碳青霉烯类抗菌药物的 $T > MIC$, 提高抗菌药物疗效^[11], 临床药师提出可通过延长亚胺培南西司他丁钠的输注时间至 3h 以减少用药次数、降低日总剂量, 降低不良反应发生风险, 还可降低药品费用及护士工作量, 但为保证药品稳定性, 只能用生理盐水稀释, 并在稀释后 4h 内滴完, 临床医师予以采纳, 给予患者 1g q12h 的给药方案。

虽然临床药师试图通过各方面努力保证患者的用药安全, 但治疗期间其仍出现了 2 次药物不良反应。第 1 次为胸腺肽 α_1 引起的急性移植肾排斥反应, 胸腺肽 α_1 可促进 T 细胞成熟, 增强细胞毒 T 细胞、自然杀伤细胞的活性, 促使 T 细胞分泌合成各种细胞因子, 在提高机体免疫功能、增强杀灭病原菌能力的同时, 可导致移植器官排斥反应, 需谨慎使用, 其较安全使用指征为 $CD4^+$ 细胞计数 < 100 个/ μL 或临床症状重时 $CD4^+$ 细胞计数 < 220 个/ μL , 停药指征为连续 2 次 $CD4^+$ 细胞计数 > 220 个/ μL 或 $CD4^+$ 细胞计数呈上升趋势且临床症状明显改善^[7]。当时因无法行 $CD4^+$ 细胞计数检查, 临床药师建议谨慎使用, 并督促临床医师在患者体温正常 2 天后予以停用, 前后共使用 4 次, 但仍出现了移植肾急性排斥反应 (体温升高、移植肾区胀痛、尿量减少)。针对移植肾急性排斥反应, 临床医师与临床药师通过沟通, 考虑细胞免疫应答是急性移植排斥的主要原因, 辅助 T 细胞和细胞毒 T 细胞是主要效应细胞^[12], 而吗替麦考酚酯作为抗增殖免疫抑制剂具有抑制淋巴细胞能力, 虽然常用于预防器官移植后急性排斥反应^[13], 但考虑其主要不良反应包括白细胞减少、血小板减少及机会性感染等, 患者正处于感染恢复期不宜使用, 故在制定免疫抑制方案时剔除其入院前三联免疫抑制方案中的吗替麦考酚酯, 在使用他克莫司 1.0mg q12h+醋酸泼尼松片 10mg 的基础上静脉使用甲泼尼龙 40mg/d 冲击治疗 3 天。他克莫司可抑制 T 细胞活化以及 T 辅助细胞依赖型 B 细胞的增生, 抑制 T 细胞合成、分泌各种相关细胞因子, 对胸腺肽 α_1 引起的急性排斥反应具有针对性。采取上述措施后, 患者急性移植肾排斥反应得到控制, 且肺部感染未出现反复。

第 2 次药物不良反应出现于患者加用免疫抑制方案后, 其肌酐、尿素氮从未加用免疫抑制方案前的 $79 \mu mol/L$ 、 $7.4 mmol/L$ 分别上升至 $141 \mu mol/L$ 、 $12.8 mmol/L$, 且出现失眠、头痛的精神症状, 对于诱因的判断临床医师与临床药师之间出现了分歧。临床医师结合移植肾排斥可导致 Scr 急剧升高, 且患者刚出现过移植肾排斥反应, 认为是移植肾排斥反应未得到完全控制所致, 倾向于加大他克莫司的剂量或继续使用糖皮质激素冲击治疗。而临床药师结合患者他克莫司的血药浓度监测结果以及相关文献报道 (肾移植术后 2~6 个月他克莫司谷浓度为 $5 \sim 10 ng/mL$ 较适宜)^[14, 16], 认为主要是他克莫司剂量过大引起毒性反应所致, 再次建议降低他克莫司剂量至 0.5mg q12h。在临床医师未予采纳的情况下, 建议加用复方枣仁胶囊改善患者睡眠、并结合患者病情陆续停用具肾毒性的万古霉素、

更昔洛韦, 临床医师予以采纳。在使用糖皮质激素冲击治疗后, 患者肌酐下降缓慢, 且他克莫司谷浓度波动于 10.1~13.2ng/mL, 临床医师最后认同临床药师关于肌酐升高由他克莫司毒性所致的判断, 故采纳最初建议将他克莫司剂量调整至 0.5mg q12h。降低他克莫司剂量后, 患者肌酐、尿素氮水平恢复正常, 失眠、头痛症状消失, 且谷浓度波动于 5~9ng/mL, 浓度适宜^[14, 16]。

在感染控制不佳、计划将抗真菌方案升级以覆盖曲霉时, 临床药师从用药有效性、安全性、经济性出发, 建议使用伏立康唑片。目前国内常用抗曲霉药物有两性霉素 B、卡泊芬净、米卡芬净、伊曲康唑、伏立康唑, 但两性霉素 B 具有肾毒性, 卡泊芬净与米卡芬净虽然对肝、肾功能影响小, 但无口服制剂, 且费用高(约 1900 元/d); 伊曲康唑注射液含 β -环糊精, 可引起肾功能异常, 费用也达 987 元/d; 虽然其口服混悬液费用较低(约 104 元/d), 但生物利用度低(约 55%, 片剂约 37%)、吸收不稳定, 且也含有 β -环糊精。而伏立康唑注射液虽然费用高达 2880 元/d, 且含 β -环糊精可致肾功能异常^[17], 但其口服制剂——伏立康唑片生物利用度高(96%)、不含 β -环糊精、费用较低(880 元/d), 且患者血流动力学稳定, 可予以选用。另外, 相对于伊曲康唑, 曲霉感染时伏立康唑为首选用药^[18]。第一次对抗真菌药物进行调整时, 临床医师倾向于静脉给药, 并从用药经济性方面考虑选用了伊曲康唑注射液, 但之后因感染控制不佳, 在临床药师的再次建议下最终换用了伏立康唑片。

通过本次药物治疗实践, 临床药师深刻体会到机体免疫功能的恢复以及无明确病原学依据下广谱抗菌药物的使用对于成功治疗肾移植后肺部感染的必要性, 但胸腺肽 α_1 作为免疫增强剂宜在监测 CD4⁺ 细胞计数的情况下谨慎使用, 以免诱发急性移植肾排斥反应。另外, 关注药物不良反应及药物相互作用, 并进行治疗药物监测对保证患者安全用药具有重要意义, 如伏立康唑、他克莫司的药物代谢动力学个体差异均大, 伏立康唑升高他克莫司血药浓度的幅度也有差异, 如本例患者他克莫司浓度升高了约 2 倍, 但某些患者他克莫司浓度升高幅度可达 4~10 倍^[19]。

肾移植后肺部感染患者的药物治疗具有用药品种多、药物相互作用及潜在药物不良反应发生风险高等特点, 而临床医师在诊疗过程中难免对某些细节把握不准, 此时临床药师可利用其专业知识从药物选择、剂量调整、药物不良反应鉴别、药物相互作用监护、患者用药教育等方面进行干预, 以保障患者用药的有效性、安全性、经济性。另外, 在临床医师主导药物治疗的情况下, 临床药师所提建议有时可能不被采纳, 此时应尊重临床医师的选择并继续积极参与临床诊疗工作、配合“医、护”工作, 培养临床对药学工作的信任, 从而逐步实现临床药师的自身价值。

参考文献

- [1] 朱有华, 闵志廉, 姚亚成, 等. 肾移植患者重症肺部感染的诊断与救治[J]. 中华器官移植杂志, 2001, 22(1): 14-16.
- [2] 董磊, 段美丽, 李昂, 等. 肾移植术后不同阶段感染病原学特征分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2006, 5(4): 308-310.
- [3] 张勇, 徐西琳, 张波, 等. 肾移植术后肺部感染 58 例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(18): 4339-4340.
- [4] 孙娜, 顾健. 器官移植术后患者重症感染期间免疫抑制剂的减量应用[J]. 中国药理学杂志

-
- 志, 2011, 46(4):304-307.
- [5] 许长宝, 夏熙正, 郝斌, 等. 肾移植术后不明病原体肺部感染糖皮质激素治疗体会[J]. 郑州大学学报(医学版), 2005, 40(5):939-940.
- [6] 何娟, 徐达, 王祥慧, 等. 免疫球蛋白辅助治疗肾移植术后肺炎[J]. 中华器官移植杂志, 2012, 33(12):723-724.
- [7] 陈瑜, 张雷, 王立明, 等. 被动免疫治疗在肾移植术后重症肺部感染患者救治中的应用[J]. 第二军医大学学报, 2011, 32(4):428-431.
- [8] 吴培根, 郑克立, 朱兰英, 等. 肾移植术后巨细胞病毒肺炎伴急性呼吸窘迫综合征的治疗[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2003, 24(2):151-153.
- [9] 卫生部合理用药专家组委员会. 中国医师/药师临床用药指南[M]. 重庆: 重庆出版社, 2009:90-91.
- [10] 卫生部合理用药专家组委员会. 中国医师/药师临床用药指南[M]. 重庆: 重庆出版社, 2009:250-252.
- [11] Francesco Scaglione, Luca Paraboni. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2008, 32:294-301.
- [12] 《中国组织工程研究与临床康复》杂志社学术部. 器官移植排斥反应及免疫抑制剂的研究与应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(53):10016-10017.
- [13] 孙博, 彭志海, 刘皋林. 免疫抑制剂在器官移植中的应用及研究进展[J]. 中国药学杂志, 2008, 43(20):1530-1534.
- [14] 王立明, 闵志廉, 朱有华, 等. 肾移植受者FK506治疗窗浓度的临床观察[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2000, 9(3):237-238.
- [15] 范礼佩, 李留洋. 肾移植术后免疫抑制剂三联治疗时他克莫司的治疗窗浓度研究[J]. 广东医药, 2008, 25(4):427-429.
- [16] 夏东亚, 史国兵, 蒋芬. 6062例次他克莫司全血浓度监测结果分析[J]. 医药导报, 2008, 27(8):999-1001.
- [17] 周晓明, 陈愉, 冯学威, 等. 静脉应用伏立康唑致急性肾损伤及肾小管酸中毒[J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(4):247-249.
- [18] 唐晓丹, 李光辉. 曲霉病的治疗: 美国感染病学会临床实用指南[J]. 中国感染与化疗杂志, 2008, 8(3):161-168.
- [19] 冯光军, 张庆. 伏立康唑引起他克莫司血药浓度升高2例[J]. 今日药学, 2011, 21(2):128-130.