

• 临床药师交流园地 •

# 心脏移植手术后伴急性肾损伤患者的药学监护

樊俏玫 施政

(浙江中医药大学附属第一医院药剂科 杭州 310018)

**摘要** 目的 探讨临床药师在心脏移植术后伴急性肾损伤患者药物治疗中的作用。方法 临床药师参与1例心脏移植术后出现急性肾损伤患者的治疗,对药物相互作用进行药学监护,分析可能引起肾毒性的药物,协助医生调整药物治疗方案。结果 医生采纳了临床药师的建议,调整治疗方案,患者病情好转。结论 临床药师发挥自身专业特长,以药物相互作用为切入点为心脏移植术后患者实施药学监护,保证患者用药的安全性和有效性。

**关键词** 心脏移植;药物相互作用;损伤;肾;药学监护

中图分类号 R969.3;R692

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2018)09-1130-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.09.024

## Pharmaceutical Care for Heart Transplantation Patient with Acute Kidney Injury

FAN Qiaomei, SHI Zheng (Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310018, China)

**ABSTRACT Objective** To investigate the role of clinical pharmacist in the treatment of heart transplantation patient accompanied acute kidney injury. **Methods** According to the characteristics of etiology in the earlier period of heart transplantation, clinical pharmacist analyzed the infection prophylaxis protocol and took pharmaceutical care in drug interactions.

**Results** Clinical pharmacist successfully assisted clinician to adjust the therapeutic regimen, reduced drug side effects caused by drug interactions. **Conclusion** Clinical pharmacist should pay attention to drug interactions and provide pharmaceutical professional service for heart transplantation patients, which ensures safe and effective drug therapy.

**KEY WORDS** Heart transplantation; Drug interactions; Injury, kidney; Pharmaceutical care

心脏移植是终末期心脏病有效的治疗手段。某医院近400例心脏移植患者术后3年生存率91.6%<sup>[1]</sup>。心脏移植患者术后监护以及多种并发症的预防和治疗是提高存活率的关键。早期并发症包括原发性移植物功能障碍、右心衰竭、感染、排异反应和免疫抑制<sup>[2]</sup>,而感染和急性排异反应是心脏移植患者死亡最主要的原因<sup>[3]</sup>。因此,术后需常规预防使用抗感染药物及多种免疫抑制药。那么,如何为这些患者提供有效的药学服务?对此,笔者以1例心脏移植术后患者早期重症监护病房(ICU)治疗期间发生药物相互作用为切入点,分析药学监护过程,为心脏移植术后患者的治疗提供参考。

### 1 病例资料

患者,男,46岁。因“反复胸闷半年,加重伴气急2个月余”入院。患者心功能差,有心脏移植指征,排除手术禁忌后于2017年3月27日全麻体外循环下行“心脏移植术”,麻醉诱导气管插管困难,予纤支镜引

导插管,术中见:心包积液,全心增大,收缩力明显减弱,予以行心脏原位移植,心脏自动复跳,放置临时起搏器,心率80次·min<sup>-1</sup>,严密止血后关胸,术后入ICU监护治疗。

入科诊断:①扩张性心肌病、主动脉重度关闭不全、全心增大、心包积液、心功能Ⅲ级、原位心脏移植术后;②强直性脊柱炎。既往病史:有强直性脊柱炎,未服药治疗;有青霉素过敏史,症状为皮疹瘙痒伴气急;有左氧氟沙星过敏史,症状为皮疹瘙痒。

入科体检:患者在多巴酚丁胺、异丙肾上腺素和去甲肾上腺素维持下心率114次·min<sup>-1</sup>,血压150/70 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),气管插管呼吸机辅助通气,双肺呼吸音粗,未及湿啰音,心律齐。双下肢不肿,巴氏征阴性,心包纵膈引流管接水封瓶,少量血性液引出。

### 2 药物治疗经过

患者于2017年3月27日全麻下行“心脏移植术”,术后入ICU治疗。患者用药方案:亚胺培南/西司他丁0.5 g q8h,预防细菌感染,更昔洛韦0.45 g qd,预防病毒感染,甲泼尼龙660 mg qd,他克莫司1.5 mg,

收稿日期 2017-05-15 修回日期 2017-10-19

作者简介 樊俏玫(1989-),女,浙江丽水人,药师,硕士,从事临床药学工作。电话:0571-86008512, E-mail: fanqm@163.com。

q12h, 麦考酚钠肠溶片(米芙) 720 mg, q12h、兔抗人胸腺肽细胞免疫球蛋白(即复宁) 50 mg 抑制免疫反应, 并给予艾司奥美拉唑 40 mg, qd, 抑酸护胃, 盐酸氨溴索 30 mg, q8h, 化痰。3 月 28 日患者拔除气管插管, 改鼻导管吸氧, 并加用伏立康唑(威凡) 200 mg, q12h, 首剂 300 mg, q12h, 预防真菌感染, 前列地尔(凯时) 10  $\mu\text{g}$ , qd, 微泵静脉推注, 扩张血管。

2017 年 3 月 30 日患者主诉胸闷、气急、伴氧合指数进行性下降, 行纤维支气管镜引导下气管插管。患者少尿, 肌酐 136  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 出现急性肾功能不全。他克莫司血药谷浓度 11.7  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 超过目标谷浓度范围 8~10  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 临床药师建议减少他克莫司剂量为 0.5 mg, q12h, 关注患者肾功能变化。2017 年 3 月 31 日患者行连续肾脏替代方法治疗, 并且血压升高(173/88 mmHg), 予以单硝酸异山梨酯和苯磺酸氨氯地平 5 mg, qd, 联合降压。监测他克莫司血药谷浓度 12.6  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 建议停用伏立康唑, 并且减少更昔洛韦剂量至 0.3 g, qd, 继续给予亚胺培南/西司他丁钠 0.5 g, q8h, 抗感染治疗。4 月 1 日他克莫司血药谷浓度 2.5  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 调整他克莫司剂量 2 mg, q12h; 2017 年 4 月 4 日他克莫司血药谷浓度 4.6  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 他克莫司剂量增加至 3 mg, q12h; 4 月 7 日他克莫司血药谷浓度 6.8  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 他克莫司剂量增加至 3.5 mg, q12h; 4 月 11 日他克莫司血药谷浓度 8.3  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。患者经过积极治疗病情好转出院。

### 3 讨论

**3.1 心脏移植术后早期抗感染治疗分析** 感染是心脏移植术后 3 年导致死亡的最主要并发症之一, 引起感染的致病微生物种类及发病特点与一般的术后感染不同<sup>[4]</sup>。心脏移植术后感染发生部位包括胸骨切口感染、纵隔炎、肺炎和导管相关血流感染等, 其中以肺部感染最为常见<sup>[5]</sup>。其病原学具有一定阶段性, 术后 1 个月内最常见的是院内细菌感染, 如肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌等, 而后迅速下降, 手术切口感染主要发生在此期, 尽管近年来发病率有所降低(<5%), 但一旦发生死亡率仍然较高(纵隔炎死亡率>14%)<sup>[6]</sup>。由条件致病菌引起的感染多发生在术后 2~6 个月。病毒感染常见于术后 2 个月内, 之后缓慢下降, 在第 8 个月达到较低水平, 巨细胞病毒感染是心脏移植术后最重要的病原菌之一, 发病率 4.4%~25%<sup>[7]</sup>。近年来真菌感染的发病率有所降低(2%~15%)<sup>[8]</sup>, 但是一旦发生真菌感染意味着高病死率, 最常见肺曲霉。另外, 通过心脏移植, 供者的弓形虫、巨细胞病毒、EB 病毒和乙型肝炎病毒等可感染给受者,

如患者接受了弓形虫感染的供体, 可直接累及心脏。

心脏移植术后抗菌药物的预防是十分必要的, 但目前抗菌药物预防用药的品种选择以及给药的时机和疗程尚无统一的共识。细菌感染的预防用药从术前 1~2 h 开始, 主张短程预防用药, 亦有持续预防用药至纵隔引流管和静脉导管控管后<sup>[9]</sup>, 早期主张在缺乏感染的临床表现和细菌学的证据时, 为避免多重耐药菌的出现, 不推荐使用高级别的广谱抗菌药物, 而是推荐用头孢唑林或头孢呋辛预防术后感染, 并根据临床症状予以调整抗菌药物治疗方案。本例患者由于有青霉素和左氧氟沙星的过敏史, 因此该患者预防性抗菌药物选用广谱的亚胺培南/西司他丁钠。术后应用阿昔洛韦或更昔洛韦能减少巨细胞病毒、单纯疱疹病毒及 EB 病毒感染<sup>[10]</sup>。本例患者术后当天即予以更昔洛韦 0.45 g, qd, 由于更昔洛韦的肾毒性, 建议抗病毒治疗应根据肾功能情况于术后 1~2 周开始。为预防咽部、食管念珠菌感染, 根据培养情况加用抗真菌药物, 如氟康唑、伏立康唑、卡泊芬净。因术后卡氏肺孢子虫肺炎感染机会较多, 术后 2 周开始服用复方磺胺甲噁唑片 0.5~1 片+碳酸氢钠片 1.0 g, bid, 9 个月。

**3.2 药物相互作用对他克莫司血药浓度的影响** 钙调磷酸酶抑制药包括环孢素和他克莫司, 能显著降低心脏移植术后排异反应的发生率, 远期生存率显著升高。研究表明两者在术后 1 年的病死率没有区别, 但服用环孢素发生高血压、高脂血症以及术后巨细胞病毒感染的风险更高, 而他克莫司可减少术后 6 个月、1 年急性排异反应的发生<sup>[11]</sup>。他克莫司的生物利用度个体差异大, 因此要定期检查血药浓度, 及时调整用药剂量。

心脏移植术患者他克莫司目标谷浓度范围尚无统一共识。有文献报道, 心脏移植他克莫司的推荐剂量为每日 0.075  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 分两次服用, 每次间隔 12 h, 通过监测血药谷浓度予以调整。目标血药谷浓度范围: 术后 1~6 个月为 10~15  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ;  $\geq 6$  个月为 5~10  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ <sup>[12]</sup>。医生综合评估后为该患者制定的他克莫司的目标血药谷浓度范围为 8~10  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。该患者 3 月 27 日他克莫司的起始剂量为 1.5 mg, q12h, 服药 4~6 次后, 血药浓度稳定, 3 月 31 日血药谷浓度达 12.6  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 超过目标谷浓度上限。

该患者他克莫司的血药浓度超过目标值, 那么影响他克莫司血药浓度的因素有哪些呢? 他克莫司主要由肝细胞色素 P<sub>450</sub>(CYP) 系统代谢, 并对 CYP3A4 有广泛的抑制作用, 其他药物对通过 CYP3A4 代谢的他克莫司造成的影响: 强抑制药包括抗真菌药氟康唑、伏

立康唑,以及红霉素、利托那韦,可使他克莫司的血药浓度升高,需要调整他克莫司的剂量;弱抑制药包括克拉霉素、硝苯地平、尼卡地平、地尔硫草、奥美拉唑,通常不需要调整他克莫司剂量;强诱导剂如利福平、苯妥英或贯叶连翘等,可使他克莫司血药浓度下降,需增加他克莫司剂量。

由于患者同时使用抗真菌药伏立康唑,而伏立康唑和他克莫司之间存在药物相互作用<sup>[13]</sup>。伏立康唑可以抑制 CYP 同工酶的活性,包括 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4。同时使用伏立康唑时,可以使他克莫司(单剂  $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )的血药峰浓度( $C_{\max}$ )和血药浓度-时间曲线下面积(AUC)分别增高 117% 和 221%,因此,他克莫司治疗的患者使用伏立康唑时,建议他克莫司的剂量减至原剂量的 1/3。该患者他克莫司剂量为  $1.5 \text{ mg q12h}$  同时使用伏立康唑  $200 \text{ mg q12h}$  时,4 d 后血药谷浓度最高达  $12.9 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,而当停用伏立康唑后,他克莫司剂量为  $2.5 \text{ mg q12h}$  3 d 后测他克莫司血药谷浓度仅  $4.2 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。可见,伏立康唑可明显增加他克莫司血药浓度。

那么,除了伏立康唑,还有哪些药物影响他克莫司浓度? 由于他克莫司蛋白结合率  $>99.8\%$ ,因此与其他血浆蛋白结合率高的药物可能存在相互作用,如非甾体抗炎药或降糖药等;埃索美拉唑通过影响 CYP2C19 增加他克莫司的浓度和作用<sup>[14]</sup>。维持剂量甲泼尼龙通过影响 CYP3A4 可降低他克莫司的血药浓度;大剂量甲泼尼龙可增加或降低他克莫司浓度。虽然这些影响因素是否有实际意义还未有结论,但可以通过监测血药浓度而避免产生不良影响。

**3.3 药物相互作用可引起严重不良反应** 他克莫司常见的不良反应包括神经毒性,如震颤、头痛、昏迷、谵妄等症状,也可能引起癫痫发作;肾毒性(急性或慢性),特别是本身肾损伤或与其他肾毒性药物(如西罗莫司、环孢霉素)或与 CYP3A4 抑制药合用(由于他克莫司浓度的增加);心血管系统不良反应,如高血压、肥厚性心肌病等,常见于他克莫司血药谷浓度超过  $25 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  时;其他不良反应还包括胃肠道穿孔、高血钾、感染、恶性肿瘤、糖尿病等。通过中断治疗或减少他克莫司剂量,患者精神异常、头痛、高血压、癫痫和视觉障碍等症状往往是可逆的。

药物相互作用引起毒副作用。他克莫司与具有潜在神经毒性的药物(阿昔洛韦或更昔洛韦)合用时,导致神经毒性增强,可能出现嗜睡、昏迷、复视、肌肉疼痛、运动无力、感觉异常等症状;他克莫司与具有肾毒性的药物(如氨基苷类或万古霉素)合用时,可增加肾

脏毒性作用,引起血尿素氮升高或血清肌酐值升高;与保钾利尿药合用,如螺内酯或氨苯蝶啶,引起高血钾;麦考酚酸酯和他克莫司合用,免疫抑制作用增强,增加感染风险。

该患者入科第 3 天出现急性肾损伤。有研究显示术前并存肺动脉高压和术中体外循环时间  $>180 \text{ min}$  是心脏移植术后急性肾损伤的独立危险因素<sup>[15]</sup>。除此之外,药师需考虑药物引起肾功能损伤的可能性。患者服用药物种类多,有些药物本身存在肾毒性,文献报道 19.8% 接受他克莫司早期治疗的肾移植患者发生急性肾毒性,这些患者他克莫司的血药谷浓度的中位值是  $12.6 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  ( $10.2 \sim 15.9 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )<sup>[16]</sup>,该患者他克莫司浓度有可能引起急性肾毒性。另外该患者合用了具有肾毒性的药物他克莫司与更昔洛韦,药物相互作用增加了肾脏毒性。因此,临床药师建议减少更昔洛韦剂量  $0.3 \text{ g qd}$ ,停用伏立康唑,监测他克莫司血药谷浓度,调整他克莫司剂量,控制在目标谷浓度范围。医生予以采纳,调整药物治疗方案,并行连续肾脏替代方法治疗,患者肾功能恢复正常。

#### 4 结束语

心脏移植术后患者由于多种药物同时使用,药物相互作用复杂,并且免疫抑制药他克莫司的治疗窗窄,患者个体差异大,影响药物因素多,因此,实施药学监护十分必要。临床药师通过对该患者他克莫司血药谷浓度的监测,及时发现药物相互作用对其浓度的影响并调整剂量,当患者出现肾功能不全时,与临床医生共同分析原因,查阅相关文献,协助医生为患者制定更优化的药物治疗方案。

#### 参考文献

- [1] 胡盛寿,董念国,魏翔,等.我国心脏移植现状分析——2013 年中国心脏移植年度报告[J].中华器官移植杂志, 2014, 35(6): 324-328.
- [2] 王春生,陈昊,洪涛,等.原位心脏移植的手术体会[J].中华胸心血管外科杂志, 2002, 18(5): 274-277.
- [3] 潘禹辰,左艳,唐开维,等.心脏移植术后的监护与治疗[J].心肺血管病杂志, 2009, 28(2): 106-109.
- [4] 魏国义,张爱琴.心脏移植术后早期抗感染药物的应用分析[J].中国医院药学杂志, 2008, 28(4): 288-290.
- [5] 陈志强,陈昊,赖颢,等.心脏移植术后早期感染的防治[J].中华外科杂志, 2004, 42(2): 75-76.
- [6] MANGINI S, ALVES B R, SILVESTRE O M, et al. Heart transplantation: review [J]. Einstein, 2015, 13(2): 310-318.
- [7] CHOO S J, KIM J J, KIM S P, et al. Heart transplantation. A retrospective analysis of the long-term results [J]. Yonsei Med J, 2004, 45(6): 1173-1180.

- [8] CHOU N K ,CHI N H ,WU I W ,et al.Fungal infection in heart transplant recipients with severe sepsis: single-center experience [J].Transplant Proc 2010 42( 3) : 952-954.
- [9] KO W J ,CHIEN N C ,CHOU N K ,et al.Infection in heart transplant recipients: seven years' experience at the National Taiwan University Hospital [J].Transplant Proceed 2000 , 32( 7) : 2392-2395.
- [10] MARTIN G C ,STAMPF S ,HEQUET D ,et al. Preventive strategies against cytomegalovirus and incidence of  $\alpha$ -herpesvirus infections in solid-organ transplant recipients: A nationwide cohort study [J].Am J Transplant 2017 ,17( 7) : 1813-1822.
- [11] 陈洪磊 ,王凯 ,孔祥荣.免疫抑制剂方案在心脏移植术围手术期的应用 [J].中国伤残医学 2014 22( 24) : 14-15.
- [12] ROAN J N ,CHOU C H ,HSU C H ,et al.Dose-normaliza- tion for exposure to mycophenolic acid and the early clinical outcome in patients taking tacrolimus after heart transplantation [J].Ann Transplant 2013 ,18( 3) : 43-52.
- [13] 陈进 ,高杰.伏立康唑致 1 例肾移植患者他克莫司血药浓度升高 [J].药学与临床研究 2015 23( 6) : 599-600.
- [14] 何霞 ,童荣生 ,肖开春 ,等.他克莫司血药浓度影响因素的研究进展 [J].中国药业 2011 20( 11) : 80-82.
- [15] 周飞 ,王月兰.心脏移植术后急性肾损伤的危险因素 [J].中华麻醉学杂志 2015 35( 7) : 784-786.
- [16] JACOBSON P A ,SCHLADT D ,ISRANI A ,et al. Genetic and clinical determinants of early , acute calcineurin inhibitor-related nephrotoxicity: results from a kidney transplant consortium [J].Transplantation ,2012 ,93( 6) : 624-631.

## 临床药师对再生障碍性贫血 患者口服环孢素的干预作用\*

朱虹 ,王昕雯 ,吴晓丽 ,秦海艳 ,张赞 ,王经纬 ,吴晓丽  
( 南京医科大学附属淮安市第一医院药学部 ,淮安 223300)

**摘 要** 目的 探讨临床药师的药学干预对再生障碍性贫血( AA) 患者环孢素血药浓度达标率和患者再入院率的影响。方法 入选 2014 年 6 月—2015 年 6 月血液科出院后口服环孢素的 AA 患者 190 例 ,随机分为干预组 and 对照组各 95 例 ,对干预组进行药学干预 ,比较两组间血药浓度达标率及再入院率。结果 干预组患者环孢素血药浓度达标率 58.43% ,明显高于对照组 30.59% [ $OR=1.91$  ,95%  $CI(1.33, 2.75)$  , $P<0.001$ ]; 干预组再入院率明显低于对照组 [8.99% vs 21.18% , $OR=0.42$  ,95%  $CI(0.20, 0.92)$  , $P=0.024$ ], 差异具有统计学意义。结论 临床药师的药学干预能提高 AA 患者环孢素血药浓度达标率 ,降低再入院率 ,提高药物治疗效果。

**关键词** 临床药师; 药学干预; 再生障碍性贫血; 环孢素

中图分类号 R973.3; R 969.3

文献标识码 B

文章编号 1004-0781( 2018) 09-1133-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.09.025

### Effect of Intervention of Clinical Pharmacists on the Aplastic Anemia Patients with Oral Cyclosporin

ZHU Hong ,WANG Xinwen ,WU Xiaoli ,QIN Haiyan ,ZHANG Yun ,WANG Jingwei ,WU Xiaoli( *Department of Pharmacy ,the First People's Hospital of Huai'an City ,Nanjing Medical University ,Huai'an 223300 ,China*)

**ABSTRACT Objective** To investigate the effect of clinical pharmacists' intervention on cyclosporin blood concentrations and readmission rate of patients with aplastic anemia ( AA) . **Methods** Totally ,190 patients with aplastic anemia orally treated with cyclosporin who discharged from Hematology Department between June 2014 to June 2015 were selected. They were randomly divided into intervention group and control group ( each group with 95 cases) . Pharmaceutical intervention was performed on intervention group. The rate of cyclosporin blood concentration reaching the standard and readmission rate were compared.

**Results** The rate of cyclosporin blood concentration reaching the standard in intervention group ( 58.43%) was significantly higher than that in control group ( 30.59%) , $OR=1.91$  ,95%  $CI(1.33, 2.75)$  , $P<0.001$  , and the readmission rate ( 8.99%) was lower than that the control group ( 21.18%) , $OR=0.42$  ,95%  $CI(0.20, 0.92)$  , $P=0.024$ . The differences between the two groups were statistically significant. **Conclusion** Clinical pharmacists' pharmaceutical intervention could raise the rate of cyclosporin blood concentration reaching the standard in patients with aplastic anemia ,which could decrease the readmission and improve the therapeutic effect.

**KEY WORDS** Clinical pharmacists; Pharmaceutical intervention; Aplastic anemia; Cyclosporin