

- 中血清Th1/Th2/Th17 细胞因子水平的影响[J]. 热带医学杂志, 2018, 18(1): 51-53, 57.
- 4 陈若雷. 替诺福韦酯联合拉米夫定抗病毒治疗对耐药慢性乙肝患者 HBV DNA 转阴率及 HBeAg 阳性血清学转换率的影响[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(10): 1576-1579.
- 5 刘晶晶, 李庆彦, 刘春华. 替诺福韦酯治疗妊娠期慢性乙型肝炎患者的疗效及母婴阻断效果[J]. 肝脏, 2019, 24(1): 66-68.
- 6 杨友鹏, 赵晓琳, 牟方宏, 等. 替诺福韦联合苦参素胶囊对乙型肝炎肝硬化患者炎症反应和免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(4): 349-353.
- 7 曹海芳, 祖红梅, 彭军宁, 等. 丹参联合替诺福韦酯对乙型肝炎肝硬化肝作用分析[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(7): 1679-1682.
- 8 刘智泓, 樊蓉, 梁携儿, 等. 对“替诺福韦酯更能降低慢性乙型肝炎患者肝癌发生风险”一文的思考[J]. 肝脏, 2018, 23(12): 1063-1064.
- 9 王哲, 解红霞. 对慢性乙型肝炎早期肝硬化病人血清 NK 细胞、TGF- β 1 水平及肝纤维化的临床分析[J]. 内蒙古医科大学学报, 2018, 40(5): 488-491, 495.
- 10 邵金曼, 刘妍, 陈容娟, 等. 恩替卡韦耐药的慢性乙型肝炎患者序贯挽救治疗的临床疗效与病毒学演变分析[J]. 解放军医学杂志, 2018, 43(5): 367-372.

1 例心脏移植并发感染患者的药学监护

张 晶, 郭媛媛*

(天津市第一中心医院, 天津 300192)

摘 要 目的 通过对 1 例心脏移植术后感染患者的药学监护, 明确临床药师对这类患者应如何进行药学监护。方法 对 1 例心脏移植并发肺部感染患者, 入院后多重用药后出现的不良反应及药物相互作用进行药学监护。结果 临床药师针对患者在住院过程中出现的药物不良反应和药物之间的相互作用进行药学监护, 及时调整用药, 提高了疗效和药物的安全性。结论 必要的药学监护和调整用药, 可以发挥临床药师自身专长, 减少药品不良反应的发生, 避免药物间的相互作用, 确保临床用药的有效性和安全性。

关键词 伏立康唑, 他克莫司, 相互作用, 剂量调整, 药学监护

中图分类号: R969.3 文献标识: A 文章编号: 1006-5687(2020)03-0037-03

心脏移植已成为晚期心力衰竭的标准治疗选择, 免疫抑制治疗是心脏移植术后受者能否长期存活的关键因素。目前临床上主要应用的免疫抑制剂为钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)^[1]。由于 CNI 个体内及个体间的药动学差异较大, 且治疗窗窄, 临床上需要进行治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM), 心脏移植患者术后应用免疫抑制剂及患者自身抵抗力低下, 感染成为主要并发症, 其中肺部感染是心脏移植后最常见和最严重的感染, 亦是移植后生存率的一个主要决定因素^[2]。现有研究证实, 多种药物均会影响他克莫司的血药浓度, 其中三唑类抗真菌药的影响尤为明显^[3]。现对 1 例心脏移植患者并发肺部真菌感染的病历进行具体分析, 探讨临床中如何针对该类患者进行药物监护。

1 病例情况

患者, 男, 57 岁。因“咳嗽、咳痰伴发热 1 周”于 2019 年 1 月 1 日入院。入院前 1 周出现咳嗽、咳痰, 伴发热, 体温最高达 39℃。既往“冠心病”病史 14 年, 于 2018 年 8 月 11 日行心脏移植术。入院查体: 体温 37.1℃,

心率 81 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 112/83 mmHg。白细胞 $4.67 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 62.2%, C 反应蛋白 76.3 mg/L, 降钙素原 0.15 ng/ml。胸 CT 提示双肺多发炎症。入院诊断“心脏移植术后、肺炎”。

2 治疗经过

患者入院当日(2019 年 1 月 1 日), 即给予经典三联免疫治疗:他克莫司胶囊 2 mg/次, 1 次/12 h, 口服;联合吗替麦考酚酯胶囊 750 mg/次, 1 次/12 h, 口服;醋酸泼尼松片 10 mg/次, 1 次/d, 口服。给予厄他培南 1 g/次, 1 次/d, 静脉滴注;抗感染治疗, 并联合卡泊芬净 50 mg/次, 1 次/d, 静脉滴注;抗真菌治疗;更昔洛韦 250 mg/次, 1 次/12 h, 静脉滴注;抗病毒治疗。1 月 3 日中午, 患者突发意识不清伴肢体抽搐, 静脉滴注银杏叶提取物注射液及醒脑静注射液营养神经对症治疗, 并行头部核磁, 显示左侧额叶软化灶, 并局部核磁共振扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI), 显示 DWI 高信号及周围水肿、脑萎缩。1 月 5 日监测他克莫司血药浓度为 5.6 ng/ml。1 月 6 日患者再次发作抽搐伴意识不清, 医生给予德巴金抗癫痫, 甘油果糖脱水治疗。临床药师

认为患者多次发生意识不清伴抽搐,与厄他培南中枢神经系统不良反应相关,遂建议医生将厄他培南更换为哌拉西林他唑巴坦 4.5 g/次,1次/8 h,静脉滴注,继续抗感染。1月10日痰真菌培养结果显示为角膜炎丝酵母菌,对伏立康唑敏感,1月11日将卡泊芬净更改为伏立康唑注射剂 200 mg/次,1次/12 h,静脉滴注,并将他克莫司的剂量调整为1 mg/次,1次/12 h,口服。1月15日和17日两次复测他克莫司血药浓度,分别为25.2 ng/ml和10.3 ng/ml,临床药师建议将他克莫司剂量调整为0.3 mg/次,1次/12 h,口服,医生采纳建议。1月19日他克莫司血药浓度降低为7.5 ng/ml,并将伏立康唑注射剂更改为伏立康唑片 200 mg/次,1次/12 h,口服。1月24日复查他克莫司血药浓度为6.7 ng/ml,胸CT示双肺炎症较前好转。患者无发热,咳嗽症状好转,出院。

出院后患者继续使用伏立康唑片 200 mg/次,1次/12 h,口服;他克莫司胶囊 0.3 mg/次,1次/12 h,口服;联合吗替麦考酚酯胶囊 750 mg/次,1次/12 h,口服;醋酸泼尼松片 10 mg/次,1次/d,口服。临床药师建议其出院后1周复查他克莫司血药浓度,若浓度在3~8 ng/ml可继续服用。1个月后复查胸部CT,若病灶完全吸收,可以停用伏立康唑,停药后注意监测他克莫司血药浓度,若低于3 ng/ml,需增加他克莫司的用量,定期监测他克莫司血药浓度。

3 讨论

3.1 抗感染治疗方案分析 心脏移植受体由于术前心功能衰竭,常并发多脏器功能不全,术中经历较长时间的体外循环及气管插管、中心静脉置管等侵入性操作,术后感染的发生率较高^[4]。此外,心肺交互关系导致心脏移植受体围手术期易出现肺淤血,更容易发生肺感染^[5]。Fishman^[6]以移植后感染发生的时间顺序为基础总结了感染病原谱的特点,在移植后的第1个月内95%的感染与手术及重症监护相关,与院内感染的病原谱一致。移植的第2~6个月,由于免疫抑制剂的使用,新的感染类型出现。感染病原体主要以细菌、真菌、病毒、结核分枝杆菌、肺孢子菌为主,而双重及混合感染又占有一定的比例^[7]。治疗上应尽早明确病原体,及时给予足量广谱抗菌药物。该患者心脏移植术后5个月,应用他克莫司免疫抑制剂进行治疗,结合其临床表现及检查结果,不能排除混合感染的可能性,遂给予厄他培南联合卡泊芬净与更昔洛韦联合治疗。后期患者痰真菌培养显示为角膜炎丝酵母菌,对伏立康唑敏感,遂建议将卡泊芬净更改为伏立康唑继续抗真菌治疗。

3.2 厄他培南致中枢系统的不良反应 碳青霉烯类抗菌药物具有抗菌谱广、抗菌作用强、对 β 内酰胺酶

稳定、不良反应少、对革兰阴性菌和阳性菌均有一定的抗菌后效应等特点,是临床上治疗严重感染的强效抗菌药物^[8]。碳青霉烯类可阻止 γ -氨基丁酸(GABA)与受体的结合,从而干扰GABA的神经抑制作用,改变神经突触传递兴奋性和抑制性的平衡,引起神经毒性,从而导致癫痫发生的危险性增高^[9,10]。厄他培南的神经系统不良反应,根据其严重程度可分为早期症状(头痛、头昏、言语不清、情绪低落等)、精神异常(兴奋、烦躁不安、胡言乱语、行为异常等)、意识障碍(意识淡漠、嗜睡、昏迷等)、癫痫样抽搐(肌阵挛、抽搐、癫痫样发作)^[11]。

根据我国《药品不良反应报告和监测管理办法》,临床药师对该患者的药物不良反应进行关联性评价:①本患者突发意识不清伴肢体抽搐是使用厄他培南2 d后出现,时间关系具有合理性;②中枢系统不良反应属于厄他培南说明书已经记载的不良反应,且亦有关于厄他培南引起中枢系统不良反应的相关报道^[11];③本例患者出现中枢系统不良反应后,经停药并对症治疗好转,更换哌拉西林他唑巴坦继续抗感染治疗无类似症状出现;④患者入院生命体征平稳,既往无中枢系统疾病。因此判断患者出现的中枢系统不良反应很可能是由厄他培南所致。

3.3 伏立康唑与他克莫司的相互作用及剂量调整 他克莫司药动学特征显示其主要经肝脏CYP3A4和CYP3A5代谢,同时也是P-糖蛋白的底物,因此许多药物可与其发生相互作用^[12]。伏立康唑通过肝脏CYP2C19、CYP2C9和CYP3A4代谢^[13],同时也是这些酶的抑制剂,与多种药物之间存在相互作用。P-糖蛋白是重要的转运体,在他克莫司和唑类的药物转运中发挥着重要作用。然而,与其他唑类不同的是,伏立康唑既不是P-糖蛋白的底物又不是抑制剂,在P-糖蛋白层面,伏立康唑与他克莫司无药物相互作用。但由于他克莫司50%经肝脏通过CYP3A4酶代谢,伏立康唑可通过抑制肝脏内CYP3A4酶的活性,使他克莫司在肝脏内的消除受阻,造成体内药物蓄积。伏立康唑明显升高他克莫司的血药浓度,本例患者使用伏立康唑后,他克莫司的血药浓度升高了4.5倍。Capone等^[14]研究提示,当伏立康唑和他克莫司同时给药时,他克莫司的剂量可经验性调整为初始剂量的1/3,此剂量能维持肾移植患者他克莫司正常的血药浓度。本例患者联合伏立康唑后将他克莫司的剂量降低了1/2,高于文献建议剂量,使他克莫司血药浓度超出正常范围,临床药师建议将他克莫司剂量降低为原剂量的1/3,他克莫司的血药浓度降低至正常范围。有研究提示^[15],卡泊芬净可降低他克莫司的血药浓度。卡泊芬净更换为伏立康唑时,他

克莫司的血药浓度明显上升^[16]。本患者更换卡泊芬净为伏立康唑时,虽然降低了他克莫司一半的剂量,血药浓度却升高了4.5倍,这更应该引起临床药师的重视。

国内外研究^[17,18]证实,伏立康唑的血药浓度与治疗效果和不良反应的发生密切相关,虽然本例患者未见由伏立康唑引起的不良反应,但伏立康唑血药浓度的监测是很有必要的。杨玉玲^[19]等研究发现,联用他克莫司可以显著降低伏立康唑日剂量。因此本例患者联合使用伏立康唑时,伏立康唑未给予负荷剂量,但也未监测伏立康唑的血药浓度,这是今后要注意的地方,特别联合起始阶段更应重视。

4 总结

感染是心脏移植术后早期最常见的并发症之一,也是主要的致死病因。因此当患者发生感染时,是否能够快速准确地用药,直接影响了患者的存活率。碳青霉烯类抗菌药物是强效广谱、不良反应相对较少的抗菌药物,但临床使用中仍需注意其引起的中枢神经系统的不良反应。不同的抗真菌药对他克莫司血药浓度的影响各不相同。伏立康唑可升高他克莫司血药浓度,适当下调他克莫司的用药剂量,可避免出现肝肾毒性等药物过量反应,而卡泊芬净可降低他克莫司的血药浓度,适当提高他克莫司的用药剂量,可避免出现急性排斥反应。应特别注意的是,当伏立康唑与卡泊芬净进行药物更换时,他克莫司血药浓度往往具有较强的波动,此时应在给予伏立康唑前将他克莫司减量,并密切监测他克莫司浓度变化,及时调整他克莫司剂量,同时也应监测伏立康唑的血药浓度,在联用时首剂不必给予负荷剂量,避免出现血药浓度过高带来的不良反应。临床药师要加强药物不良反应以及药物相互作用的药学监护,根据经验结果建议临床及时调整剂量,必要时更换药物,提高临床用药的有效性和安全性。

参考文献

- 1 张询研,张相林. 临床药师参与肺移植术后患者个体化用药的实践[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(7): 990-993.
- 2 Pérez-Pitarch A, Ferriols-Fisart R, Aguilar G *et al.* Dosing of caspofungin based on a pharmacokinetic/pharmacodynamic index for the treatment of invasive fungal infections in critically ill patients on

- continuous venovenous haemodiafiltration[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 51(1):115-121.
- 3 Mignat C. Clinically significant drug interactions with new immunosuppressive agents[J]. *Drug Saf*, 1997, 16(4): 267-278.
- 4 王啸晨,葛军,陈雅,等. 器官移植术后病原体感染检测研究进展[J]. 器官移植, 2018, 9(6): 474-477.
- 5 胡晓红,邓敏史,嘉玮. 心血管外科ICU 66例心脏移植患者医院感染发病率[J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15(8): 552-555.
- 6 Fishman J A. Infection in organ-transplant recipients *New England Journal of Medicine*. 1998, 338(24): 1741-1751.
- 7 Linhares M M, Gonzalez A M, Triviño T *et al.* Simultaneous pancreas-kidney transplantation infectious complications and microbiological aspects[J]. *Transplant Proc*, 2004, 36(4): 980-981.
- 8 王睿,梁蓓蓓. 21世纪上市新抗菌药物临床应用现状(一)[J]. 临床药物治疗杂志, 2007, 5(6): 1-6.
- 9 Redman R, File T M. Safety of intravenous infusion of doripenem[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(1): 28.
- 10 Matthews S J, Lancaster J W. Deripenem monohydrate abroad - spectrum carbapenem antibiotic[J]. *Clin Ther*, 2009, 31(1): 42-63.
- 11 董悦,胡欣. 厄他培南致中枢神经系统不良反应的文献分析[J]. 中国药物警戒, 2015, 11(12): 674-678.
- 12 袁梅,郭媛媛,裴广辉,等. CYP3A5*3基因多态性指导肾移植受者他克莫司个体化用药的前瞻性对照研究[J]. 中华器官移植杂志, 2014, 35(9): 523-527.
- 13 陈恩,李晓菲,唐惠林,等. 不同细胞色素P4502C19基因型患者伏立康唑稳态血药谷浓度的系统评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(3): 264-266.
- 14 Capone D, Tarantino G, Gentile A *et al.* Effects of voriconazole on tacrolimus metabolism in a kidney transplant recipient[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2010, 35(1): 121-124.
- 15 Sable C A, Nguyen B Y, Chodakewitz J A *et al.* Safety and tolerability of caspofungin acetate in the treatment of fungal infections[J]. *Transpl Infect Dis*, 2002, 4(1): 25.
- 16 Jiang S J, Xiao X L, Yu P J *et al.* Effects of combined use of antifungal agents on the blood concentration of tacrolimus in lung transplant recipients[J]. *China Pharmacy*, 2014, 25(30): 2821-2823.
- 17 Michael J, Dolton J, John E, Ray, Sharone-A, Chen *et al.* Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(9): 4793-4799.
- 18 付双双,熊歆,段京莉,等. 伏立康唑患者血药浓度的监测[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(8): 622-624.
- 19 杨玉玲,袁冬冬,张寒娟. 肾移植科伏立康唑血药浓度监测结果分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(2): 169-172.