临床药师参与 4 例肾脏疾病患者诊疗的病例分析

诸 慧，金 剑*
（上海交通大学医学院附属第九人民医院药剂科，上海 200011）

摘要：本文报道临床药师与临床医生密切配合，参与 4 例肾脏疾病患者的诊疗过程，根据药物的药物代谢动力学/药物效应动力学特征，从药学角度优化临床医生制订的个体化给药方案，如药物的选用、用药剂量的调整等，为合理用药提出有益的建议。

关键词：临床药师；肾脏疾病；药物代谢动力学；药物效应动力学
中图分类号：R692；R978 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2018)05-0344-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.05.012

Case analysis of clinical pharmacists' involvement in the diagnosis and treatment of four patients with renal disease

ZHU Hui, JIN Jian*
(*Department of Pharmacy, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200011, China*)

Key words: clinical pharmacist; kidney disease; pharmacokinetics; pharmacodynamics

随着医疗改革的日益推进，医院药学的工作模式正从药品供应管理逐步向提供药学技术服务转变。完善临床药师制，积极参与临床药物治疗逐渐成为医院药学的重点。如何合理选用药物、提高治疗效果是医务人员日常工作中需要面对的难题。

肾脏疾病患者一般年龄较大，病情较为复杂，常合并心血管系统疾病、呼吸系统疾病、消化系统疾病、内分泌代谢异常、血液系统疾病等多器官功能疾患，往往需要选用多种药物治疗，发生药物相互作用的风险较大，且常伴有肾功能不全等症状[1]。为确保临床用药的安全、有效、经济且适当，笔者通过参与肾脏疾病患者的诊疗过程，根据药物的药物代谢动力学 / 药物效应动力学（PK/PD）提供优化抗感染治疗方案，以探讨临床药师在临床治疗方案制定和改进中的作用，供临床参考。

收稿日期：2018-01-30；**修回日期：**2018-03-02
作者简介：诸 慧，主管药师，研究方向：临床药学。
通信作者：金 剑，副主任药师。研究方向：临床药学。

1 病例资料

1.1 病例 1

患者，男性，70 岁，体重 67 kg，青霉素过敏史，长期使用口服泼尼松联合环磷酰胺静脉冲击治疗方案，入院前 3 d 患者出现咳嗽咳痰。此次因“肾病综合征，膜性肾病三年余，发热 3 d”入院。入院后第 2 天患者体温 38.2 ℃，查白细胞计数（WBC）12.23×10^9/L，中性粒细胞百分比（N%）80.2%，肌酐 125 μmol/L，白蛋白 31 g/L，尿蛋白（＋），24 h 尿总蛋白 3.09 g。

入院后接受莫西沙星抗感染治疗（0.4 g，口服，一日 1 次）。患者服药 3 d 后，咳嗽咳痰症状未见好转，体温 38.4 ℃，WBC 15.52×10^9/L，N% 86.1%。入院第 6 天肺部 CT 示双下肺有感染灶。入院第 7 天患者咳出黄绿色脓痰，体温 38.3 ℃，WBC 13.52×10^9/L，N% 83.1%。入院第 10 天痰培养结果示：铜绿假单胞菌；药敏结果显示对左氧氟沙星、阿米卡星和头孢

哌酮等敏感，对复方新诺明、青霉素耐药。临床药师建议停莫西沙星，调整抗感染治疗方案［左氧氟沙星（750 mg，静脉滴注，每 48 h 1 次）联合阿米卡星（0.15 g，静脉滴注，一日 1 次）］。调整治疗方案后第 7 天，患者体温 37.5 ℃，WBC 9.07×10^9/L，N% 73.7%。调整给药方案后第 14 天，患者体温 37.2 ℃，血压 140/90 mmHg，WBC 8.54×109/L，N% 70.6%，肌酐 127 μmol/L。患者一般状况好转，出院。

1.2　病例 2

患者，女性，46 岁，体重 47 kg，因“抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）相关性血管炎，高血压”入院。曾服用泼尼松和羟氯喹行免疫抑制治疗，硝苯地平控释片（30 mg，口服，一日 1 次）、缬沙坦（80 mg，口服，一日 1 次）、酒石酸美托洛尔（每次 12.5 mg，口服，一日 2 次）行降压治疗。入院后查 WBC 6.08×10^9/L，N% 60.8%，肌酐 98 μmol/L，24 h 尿总蛋白 0.89 g，血压 130/80 mmHg，心率 80 次 / 分。

入院后临床药师建议停用酒石酸美托洛尔，改用琥珀酸美托洛尔缓释片（23.75 mg，口服，一日 1 次），并行环磷酰胺（0.2 g，静脉滴注，一日 1 次）冲击治疗。入院第 7 天，患者肌酐 92 μmol/L，血压 120/80 mmHg，心率 76 次 / 分，继续给予泼尼松和羟氯喹行免疫抑制治疗，硝苯地平控释片（30 mg，口服，一日 1 次）、缬沙坦（80 mg，口服，一日 1 次）、琥珀酸美托洛尔缓释片（23.75 mg，口服，一日 1 次），出院。

1.3　病例 3

患者，男性，35 岁，体重 70 kg，因“肾病综合征，膜性肾病”入院拟行环磷酰胺冲击治疗。曾用泼尼松（20 mg，口服，一日 1 次）、华法林（2.5 mg，口服，一日 1 次）和缬沙坦（80 mg，口服，一日 1 次）。患者有咳嗽，并有黄脓痰，入院后查肌酐 86 μmol/L，白蛋白 21 g/L，国际标准化比率（INR）2.0，WBC 13.3×10^9/L，血压 120/80 mmHg，24 h 尿总蛋白 1.25 g。

入院后接受阿莫西林（每次 0.5 g，口服，一日 3 次）治疗。入院后第 4 天，患者咳嗽、咳痰症状好转，有牙龈出血的症状，血肌酐 82 μmol/L，血压 120/80 mmHg。临床药师建议，停阿莫西林，给予莫西沙星（0.4 g，口服，一日 1 次），环磷酰胺（0.2 g，静脉滴注，一日 1 次），并监护该患者血肌酐和血压的变化情况。入院第 8 天，血肌酐 88 μmol/L，血压 120/80 mmHg，白蛋白 20 g/L，INR 2.3，停莫西沙星，继续予以泼尼松（20 mg，口服，一日 1 次）、华法林（2.5 mg，口服，一日 1 次）、缬沙坦（80 mg，口服，一日 1 次），出院。

1.4　病例 4

患者，男性，56 岁，体重 61 kg，因“异体肾移植状态，肺部感染”入院。曾用泼尼松（20 mg，口服，一日 1 次）、环孢素 A（每次 50 mg，口服，一日 2 次）、吗替麦考酚酯（每次 500 mg，口服，一日 2 次）的三联免疫抑制治疗方案。患者有咳嗽咳痰症状。入院后查得体温 38.6 ℃，WBC 16.08×10^9/L，N% 80.8%，肌酐 148 μmol/L，半乳糖甘露醇聚糖实验（＋），(1,3)β-D- 葡聚糖（真菌）：32.6 pg/ml，胸部 CT 示有晕轮征。

入院后接受莫西沙星（0.4 g，口服，一日 1 次）治疗。入院第 5 天停莫西沙星，予伏立康唑（0.2 g，静脉滴注，一日 1 次）。入院第 6 天，临床药师建议停伏立康唑，予卡泊芬净负荷剂量（70 mg，静脉滴注，一日 1 次），入院第 7 天给予卡泊芬净维持剂量（50 mg，静脉滴注，一日 1 次），入院第 17 天，患者咳嗽咳痰症状好转，体温 37.2 ℃，WBC 8.94×10^9/L，N% 60.8%，肌酐 152 μmol/L，丙氨酸氨基转移酶（ALT）34 U/L，天冬氨酸氨基转移酶（AST）17 U/L，停卡泊芬净，继续给予泼尼松（20 mg，口服，一日 1 次）、环孢素 A（每次 50 mg，口服，一日 2 次）、吗替麦考酚酯（每次 500 mg，口服，一日 2 次），出院。

2　讨论

2.1　优化抗感染治疗方案

病例 1 患者为老年人，肾功能不全，长期使用糖皮质激素。患者口服莫西沙星抗感染治疗方案后，体温及血象（WBC 和 N%）持续上升，临床症状也未

得到缓解，且患者 CT 提示双下肺有感染灶，说明患者的感染依旧存在。患者入院第 7 天咳出黄绿色脓痰，入院第 10 天痰培养结果证实为铜绿假单胞菌感染。临床药师根据“铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识”[2] 和“中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南”[3] 等建议，给予左氧氟沙星联合阿米卡星的治疗方案。

2015 年 CHINET 细菌耐药性检测结果显示，分离出 7 700 株铜绿假单胞菌，对阿米卡星耐药率为 9.2%，对环丙沙星耐药率为 16.4%[4]。2014 年 CHINET 细菌耐药性检测结果显示，分离出 7 471 株铜绿假单胞菌，对阿米卡星的耐药率为 9.4%，对环丙沙星和左氧氟沙星耐药率分别为 14.9% 和 12.9%[5]。尽管喹诺酮类药物对铜绿假单胞菌的耐药率有上升趋势，但由于其有良好的亲肺功能，一般主张与其他抗菌药物联用以获得较强的抗菌活性。采用两药联合治疗效果优于单药治疗效果，可减缓铜绿假单胞菌耐药产生的速度 [6]，且可降低肺部感染铜绿假单胞菌患者的病死率 [7]。病例 1 患者入院后查得肌酐为 125 μmol/L，根据中国人群修正后的肾脏疾病饮食改良（MDRD）简化公式计算，肾小球滤过率估计值（eGFR）为 46 ml/min，故患者属于慢性肾脏疾病 3 期，因此阿米卡星和左氧氟沙星均需要调整剂量。根据热病：桑福德抗微生物治疗指南（新译第 44 版）[8] 和药品说明书，药师建议：左氧氟沙星给药剂量为 750 mg，静脉滴注，每 48 h 1 次。阿米卡星通常不单独应用于肺部感染，根据抗菌药物的 PK/PD 理论，此类药物的药效呈浓度依赖性，且耳、肾毒性并不依赖于血药浓度，目前主张无论半衰期长短都将过去常用的一日 2 次或多次给药方法改为一日 1 次给药，阿米卡星推荐剂量为 15 mg/(kg·d)，静脉滴注，一日 1 次。因此临床药师建议：病例 1 阿米卡星的给药剂量为 0.15 g，静脉滴注，一日 1 次。

2.2 根据药物代谢动力学特征改进治疗方案

病例 2 患者患有 ANCA 相关性血管炎，根据治疗指南，医生给予环磷酰胺（0.2 g，静脉滴注，一日 1 次）冲击治疗，同时患者有高血压病史，故需长期使用抗高血压药行降压治疗。根据“2013 中国高血压防治指南（修订版）”，为有效防止靶器官损害，每天 24 h 内血压需稳定于目标范围内，以防从夜间较低血压到清晨血压突然升高而致猝死、脑卒中或心脏病发作。要达到此目的，最好使用一日 1 次给药且持续 24 h 作用的药物。酒石酸美托洛尔为 β 受体阻断剂，对心脏 β 受体有高度选择性，可用于治疗高血压、心绞痛、心肌梗死等心血管疾病。研究显示，琥珀酸美托洛尔缓释片可替换酒石酸美托洛尔 [9-10]。原因之一，琥珀酸美托洛尔缓释片克服了酒石酸美托洛尔药物代谢动力方面的不足，前者的释放不受周围液体 pH 值的影响，以几乎恒定的速度释放约 20 h，该剂型的血药浓度平稳，作用超过 24 h，患者只需一日服药 1 次。其二，琥珀酸美托洛尔缓释片采用了各自均能作为独立恒速释放单元的多微囊技术，将微囊和无活性的赋形剂压缩在一起，形成了可掰开使用的缓释片，一掰为二的每一部分均保持稳定的缓释特性。由于病例 2 患者酒石酸美托洛尔的用量为每次 12.5 mg，口服，一日 2 次，琥珀酸美托洛尔每片含量 47.5 mg，相当于酒石酸美托洛尔 50 mg，因此临床药师建议：改用琥珀酸美托洛尔缓释片 23.75 mg，口服，一日 1 次。

2.3 从药物效应动力学角度改进治疗方案

病例 3 患者因“肾病综合征，膜性肾病”入院，曾用华法林（2.5 mg，口服，一日 1 次），入院后给予阿莫西林（每次 0.5 g，口服，一日 3 次）。根据“华法林抗凝治疗的中国专家共识”，阿莫西林和华法林联用可能会增强华法林的抗凝效果，从而引起患者出血等不良反应 [11]。应参照患者的症状（牙龈出血）、体征（血压 120/80 mmHg）和肾功能指标（肌酐 82 μmol/L），故临床药师建议：停阿莫西林，给予莫西沙星（0.4 g，口服，一日 1 次）。缬沙坦对血管紧张素 1 型受体（AT1）有高度选择性，可竞争拮抗血管紧张素 II（Ang II）介导的生理效应，产生扩张血管，改善心室及血管的重塑，抑制醛固酮，排钠储钾，

从而达到降压作用。对于病例 3 患者而言，缬沙坦可降低尿中微量白蛋白，也会起到降压作用[12-13]。在使用缬沙坦时，需关注血肌酐变化。根据“血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）在肾脏病中正确应用的专家共识”，如使用 ACEI 过程中血清肌酐上升过高（升幅＞ 30% ～ 50%），则为异常反应，提示肾脏缺血[14]，出现该情况时应停用 ACEI；血肌酐＞ 265 μmol/L 时，是否仍能应用 ACEI 认识尚未统一。因此本病例中，临床药师建议：需监护该患者血肌酐和血压的变化情况。

病例 4 因“异体肾移植状态，肺部感染”入院，曾用含环孢素 A（每次 50 mg，口服，一日 2 次）、的三联免疫抑制治疗方案，入院第 5 天予伏立康唑（0.2 g，静脉滴注，一日 1 次）治疗。根据“‘环孢素 A 在肾移植中的应用专题’研讨会专家共识”[15]，伏立康唑和环孢素 A 联用可能会增强环孢素 A 的免疫抑制效果。患者入院后查得血肌酐为 148 μmol/L，根据 MDRD 简化公式计算，eGFR 为 42 ml/min。而对于 eGFR ＜ 50 ml/min 的患者，使用伏立康唑注射液时，可发生其赋形剂（环糊精）的蓄积。因此，临床药师建议：改用卡泊芬净的治疗方案。

3　结论

肾脏疾病的种类繁多，较常见的有免疫伤害引起的肾小球肾炎及细菌感染有关的肾盂肾炎等，另外糖尿病、高血压及全身性红斑狼疮等患者也常并发肾脏病变。其治疗往往需要选用多种药物，因而药物相互作用的发生风险较大。临床药师作为肾脏疾病治疗团队中的重要一员，应在患者治疗过程中，结合患者病情，参与用药方案的制订，综合考虑患者的身体状况如 eGFR 或肝功能等因素，从药学角度优化临床医生制订的个体化给药方案，如药物的选用、用药剂量的调整等，为合理用药提出有益的建议。

参考文献：

[1]　陈晓农, 陈楠. 原发性肾病综合征的药物治疗[J]. 世界临床药物, 2004, 25(2): 76-88.

[2]　中华医学会呼吸病学分会感染学组. 铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(1): 9-15.

[3]　中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279.

[4]　胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2015 年 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(6): 685-694.

[5]　胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2014 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(5): 401-410.

[6]　Mohr JF, Jones A, Ostrosky-Zeichner L, *et al*. Associations between antibiotic use and changes in susceptibility patterns of *Pseudomonase aruginosa* in a private, university-affiliated teaching hospital: an8-year-experience 1995-2002[J]. Antimicrob Agents, 2004, 24(4): 346-351.

[7]　Park SY, Park HJ, Moon SM, *et al*. Impact of adequate empirical combination therapy on mortality from bacteremic *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia[J]. BMC Infect Dis, 2012, 12(1): 308-308.

[8]　Sanford JP. 热病: 桑福德抗微生物治疗指南(新译第 44 版)[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014: 211-219.

[9]　管高峰, 李正武. 琥珀酸美托洛尔缓释片降压效果评价[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(23): 1989-1990.

[10]　汪群芳. 琥珀酸美托洛尔缓释片与酒石酸美托洛尔片治疗轻中度原发性高血压疗效比较[J]. 中国乡村医药杂志, 2013, 20(12): 29-30.

[11]　中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(1): 76-82.

[12]　顾珏, 周志, 张凌云. 缬沙坦对 70 岁以上高血压患者合并蛋白尿疗效观察[J]. 实用老年医学, 2011, 25(5): 415-416, 419.

[13]　马毅. 缬沙坦对原发性高血压患者微量蛋白尿的影响[J]. 中国医药导报, 2008, 5(24): 87-88.

[14]　血管紧张素转换酶抑制剂在肾脏病中正确应用专家协会组. 血管紧张素转换酶抑制剂在肾脏病中正确应用的专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(l): 57-58.

[15]　中华医学会器官移植学分会, 中华医学会泌尿外科学分会肾移植学组. “环孢素A在肾移植中的应用”专题研讨会专家共识[J]. 中华器官移植杂志, 2008, 29(12): 749-750.

[16]　沈爱宗, 陈飞虎, 陈礼明. 高血压患者用药依从性及影响因素研究[J]. 药物流行病学杂志, 2007, 16(2): 103-106.

（责任编辑：赵绪韬）