

· 药物与临床 ·

## 肾移植术后致耶氏肺孢子菌肺炎患者抗感染治疗的分析与监护

张春燕, 弓震琼 (海军军医大学第一附属医院, 上海 200433)

**[摘要]** 目的 探讨临床药师在肾移植术后患者出现耶氏肺孢子菌肺炎感染时的个体化治疗和用药监护中的作用。方法 临床药师参与1例肾移植术后耶氏肺孢子菌肺炎患者的药学实践过程,及时查阅文献,对其抗感染治疗方案进行用药分析并调整,及时发现治疗过程中出现的不良反应,作出相应的处置。结果 临床药师协助医生调整药物治疗方案,患者经治疗后病情痊愈。结论 临床药师充分了解相关的治疗指南,药物的有效性和安全性特点,协助临床发现药物治疗相关问题,有利于建立个体化治疗方案,提高患者用药的安全性和有效性。

**[关键词]** 肾移植术后;耶氏肺孢子菌肺炎;抗感染;药学监护

**[中图分类号]** R969 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-2024(2022)05-0477-04

**[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202108037

## Pharmaceutical care in a case of patient with *Pneumocystis jiroveci* pneumonia after renal transplantation

ZHANG Chunyan, GONG Zhenqiong (The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** **Objective** To discuss the role of clinical pharmacist in individualized treatment and pharmaceutical care for a patient with *Pneumocystis jiroveci* pneumonia after renal transplantation. **Methods** The clinical pharmacist participated in the pharmaceutical care for a patient with *Pneumocystis jiroveci* pneumonia after renal transplantation. the literature were reviewed and analyzed and the medication of anti-infective treatment plan was adjusted by Clinical pharmacist. The adverse reactions in the treatment process were discovered in time, and corresponding treatments were made. **Results** Clinical pharmacists assisted physicians to adjust the medication plan and the patient recovered well after the treatment. **Conclusion** Clinical pharmacists could assist doctors in discovering drug treatment-related problems by mastering relevant treatment guidelines, the effectiveness and safety characteristics of drugs, which could help to establish individualized treatment plans and improve the safety and effectiveness of patients' medication.

**[Key words]** after renal transplantation; *Pneumocystis jiroveci* pneumonia; anti-infection; pharmaceutical care

耶氏肺孢子菌是一种机会性病原体,可在免疫低下患者中导致耶氏肺孢子菌肺炎(PCP),该病常见于免疫缺陷病毒(HIV)感染的患者。近年来,随着免疫抑制药物的应用,耶氏肺孢子菌肺炎在HIV阴性患者中的发病率呈上升趋势<sup>[1]</sup>。与HIV感染者相比,非HIV感染者的PCP进展迅速,治愈需要依靠早期诊断,值得我们警惕<sup>[2-3]</sup>。本病例起病急,属于肾移植术后免疫力低下患者,临床容易漏诊,进行及时的治疗非常关键,因此,药师查阅相关文献,通过对PCP抗感染治疗方案进行用药分析,及时发现治疗过程中出现的不良反应,作出合理的处置,以更好地帮助临床在今后的工作中对PCP

治疗用药的把控。

### 1 病史摘要

#### 1.1 基本信息

患者李某,男,51岁,身高161 cm,体重85 kg, BMI=32.79 kg/m<sup>2</sup>。2021年3月因慢性肾功能衰竭行肾脏移植手术,术后口服抗排异药物他克莫司胶囊 2.5 mg po bid(随血药浓度调整剂量)、吗替麦考酚酯分散片 0.75 g po bid、醋酸泼尼松片 20 mg po qd 三联免疫抑制维持治疗。

患者于7 d前无明显诱因下出现心慌、胸闷,持续发作,无缓解,晚上不能平卧,伴头晕,无黑朦昏迷,无胸痛,无咳嗽、咳痰,4 d前患者上述症状逐渐加重,并伴有头晕,无视物旋转,于2021年5月5日收入院治疗。入院体格检查:T 38.7 °C, P 98次/min, R 22次/min, BP 136/86 mmHg。神志清

**[作者简介]** 张春燕,本科,护师,研究方向:感控管理, Email: 491997534@qq.com

**[通信作者]** 弓震琼,本科,药师,研究方向:合理用药, Email: 173969338@qq.com

楚,气平,双侧呼吸运动对称。肺部听诊:双肺呼吸音稍粗,右肺闻及湿啰音,两肺未及哮鸣音。腹平软,无压痛与反跳痛,双下肢无浮肿。患者入院后,未吸氧状态下血氧饱和度 92%,血常规:白细胞  $8.72 \times 10^9/L$ ,血小板  $218 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 110 g/L;肾功能:肌酐 118  $\mu\text{mol/L}$ ,尿素氮 5.1 mmol/L;动脉血气分析:pH 7.439,二氧化碳分压 36.0 mmHg,氧分压 57.0 mmHg,乳酸 2.70 mmol/L,实际碳酸氢盐浓度 23.8 mmol/L。复查胸部 CT 示:双肺内多发小斑片影明显减少,出现弥漫磨玻璃影,考虑双肺感染性病变,以间质病变为重。入院诊断:肺部感染 I 型呼吸衰竭(肾移植术后)。

## 1.2 治疗经过

入院第 1 天,中流量吸氧,血氧饱和度可维持在 95% 以上。停用三联免疫抑制药物,予阿奇霉素 0.5 g ivgtt qd 和甲泼尼龙 40 mg ivgtt q12 h 治疗 6 d,患者憋气症状进行性加重,喘息明显并出现干咳,不吸氧状态下血氧饱和度低至 75%,双肺闻及细湿啰音;复查胸部 CT 示:双肺内磨玻璃影范围增大,病灶密度增高,肺部影像进展,高度怀疑为 PCP。临床药师建议予以复方磺胺甲噁唑(TMP-SMZ)片 1.92 g po q6h 抗感染,同时建议予以甲泼尼龙琥珀酸钠注射剂 40 mg bid 静推抗炎,谷胱甘肽护肝、碳酸氢钠碱化尿液等对症治疗,2 d 后,患者病情并未好转,呼吸急促,体温在 38~39 °C 间波动,行支气管镜检及肺泡灌洗,支气管镜下见左、右侧支气管开口通畅,黏膜光滑,下叶可见少许白色分泌物,镜下诊断“气道炎症”,支气管肺泡灌洗液(BALF)细胞分类为巨噬细胞 40%、淋巴细胞 40%、中性粒细胞 5% 和纤毛柱状上皮细胞 5%,葡聚糖试验 <10 ng/L,镜检见耶氏肺孢子菌,确诊为 PCP。

行高通量测序-微生物检测提示为耶氏肺孢子菌感染。入院第 6 天,患者主诉胸闷气喘症状较前无缓解。血常规:白细胞  $7.52 \times 10^9/L$ ,血小板  $221 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 98 g/L;肾功能检验:尿素氮 7.4 mmol/L,肌酐 171  $\mu\text{mol/L}$ 。血常规提示血红蛋白较前降低,血肌酐较前上升,临床药师考虑为 TMP-SMZ 所致的不良反应,且目前疗效不佳,建议予以减少 TMP-SMZ 剂量至 1.44 g q6 h 口服治疗,同时加用卡泊芬净注射剂首剂 70 mg,维持量 50 mg ivgtt qd 协同抗感染,患者病情逐渐好转,5 d 后停用呼吸机辅助呼吸,单用普通吸氧。继续治疗 7 d,患者胸闷、憋气症状消失,偶有干咳,完全脱离吸氧,病情明显改善,双肺呼吸音基本正常。

血常规:白细胞  $7.92 \times 10^9/L$ ,血小板  $228 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 108 g/L;生化:尿素氮 6.4 mmol/L,肌酐 143  $\mu\text{mol/L}$ 。停用卡泊芬净,院外单用 TMP-SMZ,共口服治疗 36 d,痊愈停药。

## 2 分析与讨论

### 2.1 肾移植术后患者 PCP 的诊断与治疗

在 HIV 感染的患者中,PCP 的表现通常需要 3~4 周,而在非 HIV 患者,特别是肾移植术后,PCP 呈急性病程,进展非常迅速。该患者亚急性起病,从有胸闷气急、呼吸困难等临床症状,发展到 I 型呼吸衰竭,历时仅 7 d。早期患者肺部阳性体征少,体征与疾病症状的严重程度不成比例,早期 PCP 的临床表现缺乏特异性,因此给诊断带来了困难。根据《内科学(第八版)》<sup>[4]</sup>,下呼吸道分泌物或肺组织中发现肺孢子菌的包囊和滋养体是诊断的金标准。凡免疫功能低下或缺陷的患者以及长期接受免疫抑制药物治疗的患者,如病程中出现原发疾病无法解释的发热、干咳、进行性呼吸困难而肺部 X 线检查符合间质性肺炎改变时,应高度怀疑肺孢子菌肺炎,该患者在未获取灌洗液标本得到明确的病原学证据,可进行试验性治疗。本患者初始启用 PCP 的治疗是合理的,同时根据 2011 年美国胸科学会发布的《成年及危重患者肺部真菌感染治疗指南》<sup>[5]</sup>中指出,治疗肺孢子菌肺炎的一线药物为甲氧苄啶+磺胺甲噁唑<sup>[5]</sup>。

### 2.2 肾移植术后肥胖患者 TMP-SMZ 剂量的选择

世界卫生组织(WHO)和美国国立卫生研究院的肥胖判定标准,BMI>30 kg/m<sup>2</sup> 以上判定为肥胖,本例患者的 BMI 为 32.79 kg/m<sup>2</sup> 为肥胖患者,根据《成人及危重患者肺部真菌感染治疗指南(2011 版)》<sup>[5]</sup>,PCP 的治疗须根据患者病情严重程度和体重确定,该患者氧分压<60 mmHg,评估病情属于中重度,按照指南可给予甲氧苄啶 15~20 mg/(kg·d)+磺胺甲噁唑 75~100 mg/(kg·d),分 3~4 次给药,治疗 3 周。根据药品说明书,对于体重>80 kg,一次 2000 mg/400 mg 磺胺甲噁唑/甲氧苄啶,分 4 次,每 6 h 一次;口服剂量的下限(每 24 h 75 mg/kg 的磺胺甲噁唑和 15 mg/kg 的甲氧苄啶):按最大剂量的 75%。即本患者的磺胺甲噁唑的剂量范围为 6000~8000 mg,甲氧苄啶的剂量范围为:1200~1600 mg。因此,临床药师建议该患者予以 TMP-SMZ 片 1.92 g q6 h 口服抗感染,即磺胺甲噁唑为 6400 mg,甲氧苄啶 1280 mg。

TMP-SMZ 片易引起肝肾功能损害,且患者肾

功能基础差,故予以谷胱甘肽护肝、碳酸氢钠碱化尿液等对症治疗是合理的。同时,根据指南,激素可改善肺部渗出症状,病情为中重度时,具体标准为吸入室内空气时动脉血氧分压 $<70$  mmHg时,可给予泼尼松(或等量的其他糖皮质激素)40 mg bid, 5 d,其后第6~11天,40 mg qd,第12~21天,20 mg qd,该患者血气分析提示氧分压57.0 mmHg,低于70 mmHg,有使用糖皮质激素的指征,予以甲泼尼龙琥珀酸钠注射剂40 mg bid iv,相当于泼尼松50 mg bid,较指南剂量略偏大,不符合指南推荐,但考虑到制剂问题,可视为合理。

### 2.3 肾移植术后肥胖患者卡泊芬净联合治疗的合理性分析

TMP-SMZ的不良反应通常于治疗后第6~14天出现,大部分患者可自行恢复,暂不给予中断治疗,TMP-SMZ主要的不良反应有皮疹、发热、中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、肝酶谱异常及肾功能损害等<sup>[6]</sup>。本患者在使用TMP-SMZ后6 d,患者出现肌酐升高及血红蛋白下降后,考虑为TMP-SMZ的不良反应,建议降低TMP-SMZ剂量,同时建议加用卡泊芬净注射液首剂70 mg,维持50 mg联合抗感染。但须注意,卡泊芬净治疗PCP属于超说明书用药,需要患者家属知情同意后方可使用。

由于目前不推荐单独使用卡泊芬净治疗PCP,因其难以完全清除肺内的PCP,容易导致停药后复发<sup>[7]</sup>。据指南及文献报道<sup>[8]</sup>,虽然目前大剂量TMP-SMZ仍是治疗该病的核心,但其仅能作用于肺囊虫滋养体,联用醋酸卡泊芬净能破坏包囊,从而较彻底地清除病原体,且应用大剂量磺胺类药物对肾功能和骨髓造血功能有不良影响,甚至存在引发再生障碍性贫血等严重并发症的可能。

一项国内的Meta分析显示<sup>[9]</sup>,基于现有证据,研究结果提示TMP-SMZ联合卡泊芬净治疗PCP的疗效肯定,有利于提高治疗PCP有效率,联合用药没有增加药品不良反应。目前,应用卡泊芬净治疗PCP虽还只是个例报道<sup>[10-11]</sup>,但已有人应用卡泊芬净治疗婴儿型PCP、器官移植后PCP、老年人PCP以及AIDS患者的PCP,均取得了较好的疗效,其抗PCP机制为抑制 $\beta$ -(1,3)-D-葡聚糖的合成导致细胞壁完整性和渗透稳定性的破坏及细胞溶解。传统的二线药(如羟乙磺酸喷他咪、克林霉素/伯氨喹)已在临床实践中被确认,但是它们的毒性作用使得患者不能耐受高剂量药物治疗,且有很多文献报道卡泊芬净联合TMP-SMZ治疗肺PCP可取得满意疗效,是值得推荐作为TMP-SMZ不能控

制的PCP治疗的选择之一,尤其适用于肾功能异常或骨髓抑制等不能增加TMP-SMZ剂量的患者<sup>[12]</sup>。

卡泊芬净适合于老年患者、SMZ治疗无效或存在严重药物不良反应者、PCP合并真菌感染或不能鉴别PCP与霉菌肺炎的危重患者<sup>[13]</sup>。

卡泊芬净剂量的确定可以结合已有研究报道,参考卡泊芬净成功治疗(首次70 mg/d,以后50 mg/d,1周后递减剂量)血液病骨髓移植合并PCP患者<sup>[14]</sup>。有动物实验研究指出,PCP小鼠模型中,0.1 mg/kg的卡泊芬净单一疗法不能完全清除肺孢子菌,而0.05 mg/kg卡泊芬净与复方磺胺甲噁唑联合治疗的实验组,治疗有效性与前者相比高达1.4倍,并且在治疗的第14天肺孢子菌负荷剂量降低至无法检测的水平。这一研究证实了低剂量的卡泊芬净与低剂量的复方磺胺甲噁唑联合给药可以作为改进PCP肺孢子菌清除治疗方案<sup>[15]</sup>。另据统计,卡泊芬净合用低剂量TMP-SMZ的有效性为TMP-SMZ单药治疗的1.4倍,且卡泊芬净对肾功能无影响,肾功能异常的患者无需调整剂量,安全性比较高<sup>[16]</sup>。药品说明书显示,无论患者的体重计算剂量为多少,最大负荷剂量和每日维持剂量不应超过70 mg<sup>[17]</sup>。

该患者在出现TMP-SMZ引起的肾功能损害及血色素下降后,降低TMP-SMZ剂量,并加用醋酸卡泊芬净注射液联合抗感染是有指征的,最后临床医师采纳了药师建议,加用卡泊芬净联合抗感染。

### 2.4 结合本患者TMP-SMZ制订药学监护策略

鉴于TMP-SMZ不良反应的发生率高<sup>[18-19]</sup>,临床药师应对患者进行用药监护,临床药师通过查阅文献、参考书籍等方式,给出以下建议:

(1)结晶尿及肾损害风险:患者服用TMP-SMZ后,必须喝足够的水来减少结晶尿的危害,每日排出的尿量应达到1200 ml或更多,服用增加尿液碱性的药物(如碳酸氢钠片),可能使结晶尿的危害减少。服用TMP-SMZ会引起患者血肌酐及尿素氮升高,使用期间应关注相关指标,肌酐清除率为15~49 ml/min的患者宜减为半量。

(2)皮疹风险:在治疗过程中如果出现皮疹,应立即停止给药,因可能发生很危险的严重的过敏反应,如Stevens-Johnson综合征。有研究者单用苯海拉明或联用肾上腺素处理过敏反应,也有学者采用脱敏治疗,以上两种方法可以使其得以继续使用。

(3)骨髓抑制:叶酸是红细胞成熟所必需的物质,而TMP-SMZ里面的成分,磺胺甲噁唑和甲氧苄啶,分别作用于二氢叶酸合成酶和二氢叶酸还原

酶,导致叶酸合成受阻,在该药的治疗过程中如果出现血液问题应立即停药,但可在大剂量、长时间用药时,进行叶酸3~6 mg qd im的补充,连用3 d或直至造血功能恢复。

综上,提示我们在TMP-SMZ药物使用期间,需要对患者的血常规、肝肾功能、尿液检查、尿量等进行监护,发现问题时及时作出相应处理,必要时可减少剂量,同时予以卡泊芬净联合治疗。

### 3 小结与体会

在SMZ-TMP治疗的基础上加用卡泊芬净对于肾移植术后并发PCP有显著疗效。本病例中的患者在使用SMZ-TMP治疗时出现了肾功能下降及血色素降低的不良反应,通过及时减少剂量并联合用卡泊芬净,最后取得了满意的疗效,且未出现任何不良反应。本病例使我们认识到,在肾移植术后并发肺孢子菌肺炎感染的药物治疗时,须对患者进行全面评估,综合治疗。临床药师在药物治疗过程中须根据患者的病情变化,提出个体化的用药建议,及时发现并处理治疗期间出现的不良反应,并实施用药监护,最大程度地保证患者用药的安全性、有效性。

#### 【参考文献】

- [1] CILLÓNIZ C, DOMINEDÒ C, ÁLVAREZ-MARTÍNEZ M J, et al. Pneumocystis pneumonia in the twenty-first century: HIV-infected versus HIV-uninfected patients[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2019, 17(10): 787-801.
- [2] 汪复,张婴元.实用抗感染治疗学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2013:670-673.
- [3] 曹文彬,刘庆珍,周卢坤,等. HIV阴性急性白血病患者化疗后并发耶氏肺孢子菌肺炎1例报告及文献复习[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2019, 45(1): 148-152.
- [4] 周宪梁,杨涛.内科学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2014.
- [5] 范莉超,徐金富.2011年美国胸科学会成人肺部与重症患者真菌病治疗指南解读[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2012, 11(6): 600-606.
- [6] 蒋旭琴,胡晓文,梅晓冬.肾移植术后合并卡氏肺孢子菌肺炎1例报告并文献复习[J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16(11): 1678-1680.
- [7] 沈银忠,卢洪洲.艾滋病合并侵袭性真菌感染的诊治[J]. *微生物与感染*, 2015, 10(5): 275-281.
- [8] LOBO M L, ESTEVES F, DE SOUSA B, et al. Therapeutic potential of caspofungin combined with trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis pneumonia*: a pilot study in mice[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70619.
- [9] 宋贤,普琳梅,马翠莲,等.复方磺胺甲噁唑联合卡泊芬净治疗卡氏肺孢子菌肺炎疗效和安全性的meta分析[J]. *医药导报*, 2017, 36(12): 1415-1418.
- [10] 辛传伟,钱皎,王卓.对1例系膜增生性肾小球肾炎合并卡氏肺孢子菌肺炎患者的药学监护[J]. *中国临床药学杂志*, 2015, 24(4): 256-259.
- [11] TU G W, JU M J, XU M, et al. Combination of caspofungin and low-dose trimethoprim/sulfamethoxazole for the treatment of severe *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2013, 18(11): 736-742.
- [12] 李爱新,汪雯,张彤,等.卡泊芬净联合复方磺胺甲噁唑治疗艾滋病合并肺孢子菌肺炎临床观察[J]. *临床荟萃*, 2017, 32(2): 163-166.
- [13] MILLER R F, HUANG L, WALZER P D. *Pneumocystis pneumonia* associated with human immunodeficiency virus[J]. *Clin Chest Med*, 2013, 34(2): 229-241.
- [14] KAPLAN J E, BENSON C, HOLMES K K, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2009, 58(RR-4): 1-207.
- [15] 杨迪虹,徐媛,宋周焯,等.卡泊芬净用于肺孢子菌肺炎的临床研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(5): 531-534.
- [16] ZHANG G, CHEN M, ZHANG S, et al. Efficacy of caspofungin combined with trimethoprim/sulfamethoxazole as first-line therapy to treat non-HIV patients with severe *Pneumocystis pneumonia*[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(2): 1594-1601.
- [17] Product Information: CANCIDAS(R) intravenous injection, caspofungin acetate intravenous injection. Merck Sharp & Dohme Corp. (per FDA), Whitehouse Station, NJ, 2016.
- [18] LIBECCO J A, POWELL K R. Trimethoprim/sulfamethoxazole[J]. *Pediatr Rev*, 2004, 25(11): 375-380.
- [19] 美国疾控中心.艾滋病病毒感染的机会性感染的预防和治疗[M].张福杰,卢洪洲,译.北京:北京大学医学出版社,2016:10.

【收稿日期】 2021-08-10 【修回日期】 2022-03-08

【本文编辑】 李睿旻