

## · 药物与临床 ·

## 1 例肾移植术后并发带状疱疹患者的药学监护体会

吉小丽<sup>1</sup>, 戴映<sup>1</sup>, 宋洪涛<sup>2</sup> (1. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 南京军区福州总医院药学科, 福建 福州 350025)

**[摘要]** 目的 报告肾移植术后并发带状疱疹患者的药学监护经验和体会。方法 回顾性总结 1 例肾移植术后并发带状疱疹患者的药学监护方法和措施。结果 通过药学监护, 明显提高了肾移植术后并发带状疱疹患者用药的安全、有效、合理, 改善了患者的生活质量。结论 对肾移植术后患者实施药学监护非常有必要。

**[关键词]** 肾移植术后; 带状疱疹; 药学监护

**[中图分类号]** R986; R978.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)01-0068-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.01.019

## Experience on pharmaceutical care in a renal transplantation recipient with herpes zoster

JI Xiaoli<sup>1</sup>, DAI Ying<sup>1</sup>, SONG Hongtao<sup>2</sup> (1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou 350025, China)

**[Abstract]** **Objective** To report experience on pharmaceutical care in a renal transplantation recipient with herpes zoster. **Methods** The methods and measures of pharmaceutical care of a renal transplantation recipient with herpes zoster were retrospectively summarized. **Results** A safety, effectiveness, rationality of medication were significantly increased by pharmaceutical care in renal transplantation patient's with herpes zoster and the patient's quality of life was improved. **Conclusion** Pharmaceutical care was necessary and valuable to renal transplantation recipients with herpes zoster.

**[Key words]** renal transplantation; herpes zoster; pharmaceutical care

带状疱疹是由水痘-带状疱疹病毒(HZV)感染引起的急性疱疹性皮肤病, 典型特征是群集的疱疹沿周围神经分布且多伴有明显神经痛。肾移植术后患者需长期服用免疫抑制剂防治排斥反应, 可能会导致机体免疫功能低下, 使潜伏于机体的 HZV 被激活并繁殖, 使移植患者感染 HZV。据报道, 肾移植术后带状疱疹的发病率高达 9.7%~34%, 是正常人发病率的 10 倍以上<sup>[1]</sup>, 若不及时治疗可能会影响患者生活质量及移植肾的功能。然而如何选择合理、有效的治疗方案维持抗感染和免疫抑制的平衡是临床关注的重点, 也是临床药师参与临床实践的重要内容。

### 1 病例介绍

某患者, 男, 46 岁, 于 2010 年 12 月因“慢性肾功能不全(尿毒症期)”在我院行“同种异体肾移植

术”, 手术顺利, 术后移植肾功能恢复后出院。出院后一直口服环孢素+吗替麦考酚酯+醋酸泼尼松预防排斥反应, 定期门诊随访复查, 病情稳定。2012 年 8 月 27 日患者出现右下肢麻、痛症状, 就诊于当地医院, 按“肌肉扭伤”给予治疗, 症状无明显好转。2012 年 8 月 30 日右下肢出现红色疱疹, 呈带状分布, 给予外用药敷用(具体不详)。2012 年 9 月 1 日为进一步诊治来我院就诊。患者有高血压病史 2 年余, 未服药物治疗, 血压控制情况不详, 否认药物及食物过敏史。目前免疫抑制剂用法: 环孢素(CsA) 175 mg/d, 吗替麦考酚酯(MMF) 1 g/d, 醋酸泼尼松 7.5 mg/d。

入院查体示: 体温(T) 36.2 °C, 呼吸(R) 18 次/min, 心率(HR) 88 次/min, 血压(BP) 129/81 mmHg。心律齐, 无杂音, 双肺呼吸音清晰, 移植肾区无肿胀、压痛, 质稍硬, 右下肢可见大片绿豆大红色疱疹分布, 浅表淋巴结无肿大。辅助检查: 红细胞计数  $3.93 \times 10^{12}/L \downarrow$  ( $4.5 \times 10^{12} \sim 5.5 \times 10^{12}/L$ ), 白细胞计数  $9.14 \times 10^9/L$  ( $4.0 \times 10^9 \sim 10.0 \times 10^9/L$ ), 粒细胞百分比 76.44% ( $50\% \sim 70\%$ ); 淋巴细胞计数  $1.35 \times 10^9/L$  ( $1.2 \times 10^9 \sim 3.5 \times 10^9/L$ )

**[作者简介]** 吉小丽, 硕士研究生。研究方向: 临床药学。Tel: (0591) 22859972; E-mail: jilijiacheng@163.com

**[通讯作者]** 宋洪涛, 博士, 主任药师。研究方向: 药剂学与临床药学。Tel: (0591) 22859459; E-mail: sohoto@vip.sohu.com

L),淋巴细胞百分比 14.84% ↓ (20%~40%),血小板计数  $243 \times 10^9/L$  ( $100 \times 10^9 \sim 300 \times 10^9/L$ ),葡萄糖 7.7 mmol/L ↑ (3.6~6.1 mmol/L),肌酐  $93 \mu\text{mol/L}$  (53~124  $\mu\text{mol/L}$ );巨细胞病毒 DNA 测定 < 1 000 IU/ml、EB 病毒 DNA 测定 < 1 000 IU/ml。CsA 血药浓度测定:  $C_0$  为 144.80 ng/ml、 $C_{0.5}$  为 851.20 ng/ml。

入院诊断:①带状疱疹病毒感染;②肾移植术后;③高血压 I 级(高危)。

## 2 主要治疗经过

患者入院后完善相关检查,根据 HZV 发病机制和患者肾移植的病史,给予阿昔洛韦抗病毒治疗、免疫抑制剂减量、镇痛、抗炎、营养神经、保护局部、预防继发感染,同时辅以保肝、保胃、监测调整 CsA 血药浓度等治疗,主要治疗药物见表 1。1 周后水疱干涸结痂,患者症状好转,恢复免疫抑制剂的使用,出院。

表 1 患者住院期间使用的药物及剂量疗程

类别	药名	用法用量	疗程
抗病毒	注射用阿昔洛韦	0.5 g, 静滴, 2/d	2012.09.02—2012.09.11
	重组人干扰素 $\alpha$ -2b 喷雾剂	喷患处	2012.09.02—2012.09.11
	莫匹罗星软膏	涂患处	2012.09.10—2012.09.11
营养神经	甲钴胺分散片	0.5 mg, 口服, 3/d	2012.09.02—2012.09.11
	维生素 B <sub>1</sub> 片	20 mg, 口服, 3/d	2012.09.02—2012.09.11
止痛	注射用双氯芬酸钠盐酸利多卡因	1 瓶, 肌肉注射	2012.09.02—2012.09.03
	芬太尼头皮贴剂	4.2 mg, 贴心区	2012.09.03—2012.09.03
消炎	甲泼尼龙片	8 mg, 口服, 3/d	2012.09.02—2012.09.11
	吡罗昔康片	25 mg, 口服, 3/d	2012.09.03—2012.09.11
保肝	注射用还原型谷胱甘肽	5 mg, 口服, 1/d 早	2012.09.04—2012.09.11
保胃	雷贝拉唑钠肠溶胶囊	180 mg, 口服, 1/d 早	2012.09.03—2012.09.11
改善循环	前列地尔注射液	10 ml, 静滴, 1/d 早	2012.09.02—2012.09.11

## 3 用药分析及临床药学监护

**3.1 抗病毒感染治疗** 肾移植术后患者免疫力低下,尽早抗病毒治疗可以抑制严重散播性感染的发生,减少新的皮损及其他并发症,减轻急性疼痛和后遗神经痛,加速愈合。阿昔洛韦可在感染细胞内经胸苷激酶催化生成三磷酸无环鸟苷,抑制 DNA 多聚酶,有效治疗 HZV 感染。故本研究病例中选用阿昔洛韦抗病毒。同时给予重组人干扰素  $\alpha$ -2b 喷雾剂外用,干扰素  $\alpha$ -2b 具有广谱抗病毒活性,外用可抑制局部 HZV 的复制,提高患者的免疫功能,防止复发,疗效优于单用阿昔洛韦。另外,为预防局部继发感染,同时给予莫匹罗星软膏涂患处。

**药学监护:**阿昔洛韦在体内代谢率很低,主要经肾小球滤过和肾小管分泌而排泄,45%~79% 药物以原形由尿排泄。由于本品在尿中溶解度很低,快速或过量静脉输注可引起药物在肾内结晶沉淀,致肾小管堵塞,引起急性肾功能衰竭 (ARF)<sup>[2]</sup>。故滴注阿昔洛韦过程要缓慢,每次滴注时间要控制在 2 h 以上,临床药师应嘱护士控制滴速并嘱患者勿自行调节滴速,同时在应用此药期间多喝水。另外也有报道,低剂量静滴也可引起 ARF,可能与特发性或免疫因素有关<sup>[3]</sup>;再加上患者同时也在服用有潜在

肾毒性的药物(如 CsA),这可能增加肾功能障碍的危险,因此临床药师要注意观察患者在用药期间有无肾功能衰竭征兆(腰痛、腹胀、恶心、呕吐等),并监测尿常规和肾功能变化。用干扰素  $\alpha$ -2b 喷雾剂期间可能会有灼痛、瘙痒等局部轻微刺激反应,但无须中止治疗即可自行缓解。故应嘱患者出现上述情况时尽量不抓,以防疱疹破溃,引发新的感染。

**3.2 调整免疫抑制剂用量** 免疫抑制剂的使用是患者免疫低下的主要原因。临床研究表明,吗替麦考酚酯 (MMF) 可增加病毒感染的发生,长期使用 MMF 的患者丙型肝炎病毒感染及水痘病毒感染的易感性明显增加<sup>[4,5]</sup>。故治疗 HZV 感染过程中要调整其用量,以控制病毒进一步扩散。具体方案:MMF 由 1 g, 2 次/d 调整到 0.50 g, 2 次/d;CsA 由 175 mg, 2 次/d 调整到 150 mg, 2 次/d。

**药学监护:**治疗 HZV 感染过程调整免疫抑制剂用量十分重要,减少免疫抑制剂的用量有助于控制病毒扩散,但若因此引发排斥反应反而会使治疗更为棘手。因此,免疫抑制剂的调整必须根据肝、肾功能及临床指标适当调整,从而维持抗感染和免疫抑制的平衡。另外,应注意可能会影响免疫抑制剂浓度的药物对 CsA 浓度的影响;临床药师要严密观察尿量、肾功能特别是血肌酐情况及移植肾体征,同

时监测患者 CsA 浓度,以保证移植肾既不被排斥,也不出现免疫抑制过度。该患者在免疫抑制剂减量过程中未见明显的排斥反应。

**3.3 镇痛治疗** 该患者入院后,疱疹部位疼痛难忍,治疗上暂给予肌肉注射双氯芬酸钠盐酸利多卡因,症状控制不佳,患者仍无法正常入睡,在此基础上给予阿片类镇痛药芬太尼透皮贴剂治疗,疼痛症状得到控制。芬太尼透皮贴剂是通过皮肤吸收作用于阿片受体而发挥止痛作用的强效麻醉镇痛药,能够缓解剧烈疼痛,另外,可在 72 h 内持续释放芬太尼,血药浓度维持时间较长,患者用药频次少,且使用方便,患者加用后症状明显好转,可正常入睡。

**药学监护:**该患者为首次应用芬太尼,起始剂量不宜过大,因过量使用可导致呼吸困难,极度嗜睡,失去正常思考、说话或走路的能力,并可能造成缺氧而死。另外,芬太尼主要在肝脏由 CYP3A4 代谢<sup>[6]</sup>,同时患者一直在服用的 CsA 及地尔硫 也经 CYP3A4 酶代谢,它们对 CYP3A4 有抑制作用,可能会影响体内芬太尼浓度诱发不良反应的发生。此外,有些患者可能会对贴剂过敏,出现用药部位瘙痒、红肿等症状。临床药师要将以上情况向患者说明,并在患者用药的第 1 天密切观察患者的呼吸情况。

**3.4 营养神经及抗炎治疗** 带状疱疹神经痛的发生可能与病毒侵犯脊髓神经后根的神经节,引起神经组织内炎性水肿、出血甚至坏死、神经纤维粘连及瘢痕形成有关。有文献报道,50 岁以上的带状疱疹患者在伴发疼痛后,有 20%~50% 的患者可发展为顽固性疼痛,病史可长达 3~5 年<sup>[7]</sup>。故应及时治疗。本研究选用甲钴胺分散片和维生素 B1 片营养神经,甲钴胺可促进变性神经的再生,修复损伤的神经纤维;维生素 B1 在神经髓鞘中鞘磷脂的合成及神经传导中起一定作用,也有助于促进受损神经的恢复。同时,还应给予患者甲泼尼龙片及吲哚美辛片抗炎治疗。糖皮质激素有抗炎减轻水肿的作用,能有效地缓解神经炎以促进神经功能恢复,达到缓解神经痛的作用<sup>[8]</sup>。而吲哚美辛同时具有抗炎及镇痛作用。及时有效地治疗急性神经痛,可以防止难治的后遗神经痛的发生。

患者入院前一直口服醋酸泼尼松片进行免疫抑制治疗,入院后转换成甲泼尼龙片,两者的抗炎疗效是相等的,泼尼松是前体药,进入体内后需在肝脏代谢为泼尼松龙才能发挥其生物活性。因此,对于肝功能正常者,可选用泼尼松;而肝功能严重受损害者,则需选用泼尼松龙或甲基泼尼松龙。因患者用药较多,为防止肝功能出现异常选用了甲泼尼龙片。

同时给予雷贝拉唑肠溶片,抑制胃酸分泌,保护胃黏膜,减轻激素、非甾体类抗炎药的胃肠道不良反应。雷贝拉唑主要通过非酶代谢,与其他药物的相互作用较少。其他质子泵抑制剂奥美拉唑、兰索拉唑,泮托拉唑主要经 CYP2C19 和 CYP3A4 代谢,与环孢素合用可能会影响 CsA 浓度<sup>[9,10]</sup>。

**药学监护:**应用甲钴胺可发生严重周围神经性水肿、过敏反应、低血压晕厥、面部红肿等不良反应,临床药师应向患者说明可能产生的不良反应,以免患者在发生时产生恐慌。另外,患者为中年男性,长期使用糖皮质激素有发生骨质疏松的风险,建议患者加服钙剂预防。

**3.5 支持治疗** 对于肾移植术后并发感染的患者,支持治疗也十分重要。①在感染治疗过程中患者用药较多,加上长期使用的免疫抑制剂(如 CsA 和 MMF)对肝脏也有一定的损害,故治疗中应注意对肝脏保护,可给予还原型谷胱甘肽护肝辅助治疗;②该患者治疗过程中血小板计数呈升高趋势(由  $243 \times 10^9/L$  到  $328 \times 10^9/L$ )且略高于正常值,可能原因是感染过程中产生的炎症介质会启动内源性凝血系统,使血液黏稠度增高,血液处于高凝状态,故可用前列地尔注射液等改善微循环。因此,在治疗过程中,临床药师应密切关注患者肝功能的变化及凝血指标的变化。

**3.6 其他监护要点** 有研究报道显示,免疫抑制剂会引起高血脂、高血糖等代谢异常<sup>[11]</sup>,且大量研究表明,使用 CsA 治疗的患者比服用他克莫司的患者更易发生高血压<sup>[12,13]</sup>。因患者入院时血糖偏高,同时有高血压病史且未服药物控制,本例患者肾移植术后长期服用 CsA、MMF 及强的松治疗,故应密切关注患者血糖、血脂等指标及血压状况,必要时可使用药物治疗。

**3.7 用药教育** 临床药师在临床工作中应该用患者能够接受的方式进行用药教育,包括药物服用方法、服药后可能出现的不良反应、注意事项及需要定期监测的临床指标等,以提高患者用药的依从性,同时增强医护人员对临床药师的信任。

对该患者的用药教育包括:①带状疱疹的水泡聚集呈带状分布,应注意局部干燥。不要乱抓水疱,以免破溃而增加感染的机会,留下瘢痕。②对患者进行心理指导,消除患者对疾病的恐惧。③局部用药时进行指导。首先用生理盐水冲洗去除坏死组织,然后用干扰素喷雾剂喷洒患处后用中流量氧气吹患处 20 min,最后用莫匹罗星软膏涂患处后再用中流量氧气吹干。④嘱患者出院后 1 周复查 CsA 浓度、血常规及生化指标以防出现复发感染。

#### 4 讨论

本研究病例中患者为肾移植术后约2年的中年男性,术后规律复查血常规、血生化以及CsA血药浓度等,并根据机体免疫情况对CsA剂量进行调整,使其浓度维持在治疗窗范围内。入院时免疫抑制剂浓度适当,但淋巴细胞百分比 $14.84\% \downarrow$  ( $20\% \sim 40\%$ ),处于免疫抑制过度状态,机体抵抗力低下,易发生感染,该患者入院后予抗病毒、免疫抑制剂减量、镇痛、抗炎、营养神经、保护局部、预防继发感染等治疗,症状好转后出院。在对此例肾移植术后并发带状疱疹的患者实施药学监护的过程中,临床药师一方面与医师进行沟通,结合检查结果、诊断和初诊治疗方案,制定出相关的药学监护计划;另一方面与患者进行交流,对患者进行用药教育,从而提高了患者治疗的安全性及有效性。

#### 【参考文献】

- [1] Fehr T, Bossart W, Wahl C, et al. Disseminated varicella infection in adult renal allograft recipients: four cases and a review of the literature[J]. *Transplantation*, 2002, 73(4): 608-611.
- [2] Dellue A, Mocquard Y, Latour P, et al. Encephalopathy and acute renal failure during acyclovir treatment[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2004, 160(6-7): 704-706.
- [3] Glustina A, Romanelli G, Cimino A, et al. Low-dose acyclovir and acute renal failure[J]. *Ann Intern Med*, 1988, 108(2): 312.

- [4] Rostaing L, Izopet J, Sandres K, et al. Changes in hepatitis c virus RNA viremia concentrations in long-term renal transplant patients after introduction of mycophenolate mofetil[J]. *Transplantation*, 2000, 69(5): 991-994.
- [5] Rothwell WS, Gloor JM, Morgenstern BZ, et al. Disseminated varicella infection in pediatric renal transplant recipients treated with mycophenolate mofetil[J]. *Transplantation*, 1999, 68(1): 158-161.
- [6] Yuan R, Zhang X, Deng Q, et al. Impact of CYP3A4 \*1G polymorphism on metabolism of fentanyl in Chinese patients undergoing lower abdominal surgery[J]. *Clin Chim Acta*, 2004, 412(9): 755-760.
- [7] Zhou M, Zhou D, He L. Postherpetic neuralgia in herpes zoster[J]. *JAMA*, 2009, 302: 1862-1863.
- [8] 周静. 糖皮质激素在带状疱疹治疗中的应用[J]. *皮肤病与性病*, 2007, 29(4): 14-16.
- [9] 高洁, 崔桅, 孟庆杰, 等. 环孢素与其他药物相互作用的研究进展[J]. *中国药业*, 2008, 17(8): 60-61.
- [10] 孙培红, 鲁云兰. 质子泵抑制剂的代谢比较[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2003, 3(2): 122-124.
- [11] Penforinis A, Kury-Paulin S. Immunosuppressive drug-induced diabetes[J]. *Diabetes Metab*, 2006, 32(5 Pt 2): 539-546.
- [12] Nichelle L, Canet S, Garrigue V, et al. Arterial hypertension in renal transplant recipients treated with tacrolimus or cyclosporine-neoral[J]. *Transplant Proc*, 2002, 34(7): 2824-2825.
- [13] Ligtenberg G, Hen RJ, Blankestijn PJ, et al. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporine A versus tacrolimus[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(2): 367-373.

【收稿日期】 2013-06-03 【修回日期】 2013-11-11  
【本文编辑】 陈静

(上接第52页)

- [5] Zhao L, Lou ZY, Zhu ZY, et al. Characterization of constituents in *Stellera chamaejasme* L. by rapid-resolution liquid chromatography-diode array detection and electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry[J]. *Biomed Chromatogr*, 2008, 22(11): 64-72.
- [6] Li SL, Chan SK, Lin G, et al. Simultaneous analysis of seventeen chemical ingredients of *Ligusticum chuanxiong* by online high performance liquid chromatography-diode array detector-mass spectrometry[J]. *Plant Med*, 2003, 69(5): 445-451.
- [7] Liang MJ, He LC, Yang GD. Screening, analysis and *in vitro* vasodilatation of effective components from *Ligusticum chuanxiong*[J]. *Life Sci*, 2005, 78(2): 128-133.
- [8] Peng Z, Bi ZM, Li P, et al. LC-DAD-MS determination of the major constituents in *Radix Angelicae sinensis*[J]. *Chromatographia*, 2008, 67: 973-978.
- [9] Yi L, Liang Y, Wu H, et al. The analysis of *Radix Angelicae sinensis* (Danggui) [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(11):

- 1991-2001.
- [10] Lin LZ, He XG, Lian LZ, et al. Liquid chromatographic-electrospray mass spectrometric study of the phthalides of *Angelica sinensis* and chemical changes of Z-ligustilide[J]. *J Chromatogr A*, 1998, 810: 71-79.
- [11] Lu GH, Kelvin C, Liang YZ, et al. Development of high-performance liquid chromatographic fingerprints for distinguishing Chinese *Angelica* from related umbelliferae herbs[J]. *J Chromatogr A*, 2005, 1073(1-2): 383-392.
- [12] Li SL, Lin G, Chung HS, et al. Study on fingerprint of *Rhizome chuanxiong* by HPLC-DAD-MS[J]. *Acta Pharm Sin*, 2004, 39(8): 621-626.
- [13] Lao SC, Li SP, Kelvin K, et al. Identification and quantification of 13 components in *Angelica sinensis* (Danggui) by gas chromatography mass spectrometry coupled with pressurized liquid extraction[J]. *Anal Chim Acta*, 2004, 526: 131-137.

【收稿日期】 2013-08-09 【修回日期】 2014-01-11  
【本文编辑】 陈静