

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.05.005

· 论 著 ·

临床药师对 1 例婴儿肝移植术后抗感染用药监护

韩龙^{1,2}, 张俊琦¹, 闫美兴², 李智平¹ (1. 复旦大学附属儿科医院, 上海 201102; 2. 青岛市妇女儿童医院, 山东青岛 266000)

[摘要]目的: 分析临床药师对 1 例婴儿肝移植术后抗感染治疗的药学监护, 提高临床药学监护水平。方法: 临床药师对 2019 年 11 月复旦大学附属儿科医院收治的 1 例肝移植术后婴儿进行抗感染用药分析与监护。结果: 患儿治疗期间予以抗细菌、抗真菌、抗病毒药物等一系列防治措施。因患儿出现反复发热, 考虑感染控制不佳, 正确调整抗感染药物后, 患儿体温、肝功能恢复正常, 预后良好, 出院。结论: 婴儿肝移植术后因免疫功能低下且同时服用免疫抑制剂, 常常诱发各种感染, 治疗过程中需要多药联用, 并根据临床症状及检查结果调整治疗方案, 以保障婴儿肝移植后的生命安全。

[关键词] 婴儿; 肝移植; 抗感染; 药学监护

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2022)05-0018-04

Pharmaceutical Care for an Infant with Anti-Infective Medication after Liver Transplantation by Clinical Pharmacists

Han Long^{1,2}, Zhang Junqi¹, Yan Meixing², Li Zhiping¹ (1. Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China; 2. Qingdao Women and Children's Hospital, Shandong Qingdao 266000, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the pharmaceutical care for an infant with anti-infective medication after liver transplantation by clinical pharmacists, so as to improve the level of clinical pharmaceutical care. **Methods:** Clinical pharmacists analyzed and monitored the anti-infective medication of an infant after liver transplantation in the Children's Hospital of Fudan University in Nov. 2019. **Results:** During the treatment, the infant was given antibacterial, antifungal, and antiviral drugs. Due to recurrent fever, poor infection control was considered. After correct adjustment of anti-infective drugs, the body temperature and liver function of the infant returned to the normal state, and the infant was discharged with good prognosis. **Conclusion:** After liver transplantation for infants, due to the low immune function and concurrent use of immunosuppressive agents, various infections are easily induced. During the treatment process, multiple drugs should be used in combination, and the treatment regimen should be adjusted according to clinical symptoms and examination results to ensure the safety of infants after liver transplantation.

[Keywords] infants; liver transplantation; anti-infection; pharmaceutical care

儿童较成人更容易发生线粒体功能障碍, 严重肝损伤或急性肝功能衰竭风险更高, 肝移植是儿童肝衰竭的重要治疗方式^[1]。儿童肝移植自 1963 年世界首例手术实施以来, 经过半个世纪的发展, 技术水平已得到了极大地提高, 术后 5 年的存活率为 85%~90%^[2]。肝移植术后患者存活率的稳步提高与许多因素有关, 包括免疫抑制效果的改善^[3]。目前在美国每年约 600 例儿童进行肝移植, 有超过 15 000 例儿童接受过肝移植^[4]。肝移植患者发病和致死的主要因素为感染, 在移植 3 个月内 31%~83% 的患者可能发生感染, 其中 4%~53% 因此死亡^[5]。我国儿童肝移植起步较晚, 但近年来发展迅速, 本文通过对 1 例肝移植婴儿术后的药学监护与用药分析, 从临床药师角度深入探讨该患儿的治疗过程, 以提高婴儿肝移植术后的抗感染管理水平。

1 病例资料

1.1 病史资料

患儿, 男, 7 个月 19 天, 体质量 9 kg。因“肝衰竭、肺炎、

胆管闭锁术后”于 2019 年 11 月 1 日在复旦大学附属华山医院行亲体(母亲)肝移植手术, 婴儿母亲为抗巨细胞病毒(CMV)阳性, 手术顺利, 术后鼻导管吸氧。为进一步诊治, 11 月 2 日拟以“肝移植术后”转入复旦大学附属儿科医院。

1.2 患儿入院后抗感染方案的制订与调整

1.2.1 初始抗感染方案 11 月 2 日该婴儿禁食, 查体: 神清, 皮肤黏膜、巩膜重度黄染, 眼睑浮肿, 瞳孔对光反射灵敏, 全身皮肤肿胀明显, 双肺呼吸音粗, 肺部未闻及明显干湿啰音; 心律齐, 心音有力, 未闻及杂音, 腹部加压包扎中, 无渗血、渗液; 见负压吸引球, 引流通畅, 可见血性液体。四肢肌张力可, 新生儿末梢循环(CRT)<2 s。婴儿肝移植术后: 丙氨酸氨基转移酶(ALT) 277 IU/L, 天冬氨酸氨基转移酶(AST) 270 IU/L, 肌酐值 16 μ mol/L, 白细胞 $15.4 \times 10^9/L$ ($\uparrow$), C 反应蛋白(CRP) 23 mg/L ($\uparrow$), 提示存在细菌感染可能。且婴儿移植状态下免疫功能差, 同时需要继续服用免疫抑制剂抗排斥反应, 极易导致感染, 因此, 临床药师与主管医师共同协商, 结合相关指南和复旦大学附属儿科医院重症监护室流行病

作者简介: 韩龙(1988.12-), 男, 硕士, 主管药师, 主要从事儿科临床药学工作, E-mail: 252628848@qq.com。

通讯作者: 李智平(1972.11-), 女, 博士, 主任药师, 主要从事儿科临床药理学研究, E-mail: zpli@fudan.edu.cn。

学情况,建议进行患儿细菌感染的预防。肝移植术后易引起卡氏肺孢子虫肺炎和巨细胞病毒感染,药师建议分

别加用复方磺胺甲噁唑和更昔洛韦预防。患儿入院后初始及调整抗感染治疗方案见表 1。

表 1 患儿入院后的抗感染治疗方案

用药方案	药品名称	每次剂量	给药频率	给药途径	用药目的	用药时间
初始方案	注射用美罗培南	20 mg/kg	tid	静脉滴注	预防细菌感染	11 月 2-13 日
	注射用替考拉宁	10 mg/kg	bid	静脉滴注	预防细菌感染	11 月 2-8 日
	他克莫司胶囊	0.05 mg/kg	bid	口服	抗排异反应	11 月 2-26 日
	复方磺胺甲噁唑片	20 mg/kg	bid	口服	预防肺孢子虫肺炎	11 月 3-26 日
	注射用更昔洛韦	5 mg/kg	bid	静脉滴注	预防 CMV 感染	11 月 3-26 日
发热后调整方案	左氧氟沙星注射液	10 mg/kg	qd	静脉滴注	抗细菌感染	11 月 8-16 日
	注射用醋酸卡泊芬净	50 mg/m ²	qd	静脉滴注	抗真菌感染	11 月 8-11 日
再次发热调整方案	氟康唑氯化钠注射液	6 mg/kg	qd	静脉滴注	抗真菌感染	11 月 11-26 日
	头孢哌酮钠/舒巴坦钠	80 mg/kg	tid	静脉滴注	抗细菌感染	11 月 13-26 日
	注射用磷霉素钠	80 mg/kg	tid	静脉滴注	抗细菌感染	11 月 16-26 日

1.2.2 患儿发热后抗感染药物调整治疗方案 11 月 4 日,婴儿继续予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠、他克莫司胶囊抗排异反应,每周查 1 次 CMV-DNA、Epstein-Barr 病毒 (EBV)-DNA,仍禁食,继续予静脉营养。11 月 8 日患儿肝功能指标好转,AST 71.40 IU/L,ALT 113.80 IU/L,肌酐 25 μmol/L。患儿持续发热 2 d,白细胞 42.6×10⁹/L (↑),CRP 59 mg/L (↑),血常规示感染指标偏高,回报腹腔引流液基因检测示屎肠球菌(序列数 102)、白色念珠菌(序列数 53)、人细小病毒 B19(序列数 78)。药师与医师协商,建议加用注射用醋酸卡泊芬净抗真菌感染,停用注射用替考拉宁,改换成左氧氟沙星注射液,得到采纳。患儿发热后抗感染药物调整治疗方案见表 1,患儿体温恢复正常,生命体征平稳。

1.2.3 患儿再次发热后抗感染药物调整治疗方案 11 月 11 日,患儿体温正常,AST 51.40 IU/L,ALT 47.80 IU/L,凝血因子、白蛋白、前白蛋白、胆碱酯酶指标均较前升高,证明肝脏已存活。患儿腹腔引流液基因检测白色念珠菌感染,G 实验、GM 实验阴性。氟康唑为首选药物,药师建议注射用卡泊芬净改换成氟康唑氯化钠注射液,每日 1 次,医师采纳。11 月 13 日,患儿解除禁食,少量温水喂养,腹腔引流管已拔除,婴儿再次发热,随访白细胞 18.2×10⁹/L (↑),CRP 39 mg/L (↑),患儿腹腔引流创口分泌物培养出碳青霉烯类耐药的鲍曼不动杆菌,考虑腹腔感染可能性较大。药师与医师协商,建议停用美罗培南注射液,换用药敏试验结果中介的注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠抗感染治疗,再次发热后抗感染药物调整治疗方案见表 1。治疗后患儿体温再次恢复正常。11 月 16 日,患儿肝肾功能正常,AST 35.20 IU/L,ALT 21.90 IU/L,肌酐 15 μmol/L,白细胞 8.7×10⁹/L,CRP 14 mg/L (↑),感染控制理想,病情稳定,药师提出停用左氧氟沙星,加用注射用磷霉素钠抗细菌感染治疗,医师采纳。患儿全程抗感染药物调整方案见图 1。患儿体温恢复正常,感染控制理想。

1.2.4 患儿出院带药治疗方案 11 月 26 日,患儿体温平稳 10 d,无腹水,腹腔伤口好转,肝脏合成功能指标如白蛋白、前白蛋白、胆碱酯酶、血糖、凝血酶原活度移植

后稳步上升,氨基转移酶指标正常 (ALT 19.30 IU/L,AST 33.20 IU/L),胆道血供及分泌正常,予办理出院。出院带药治疗方案见表 2,肝病门诊定期随访肝肾功能。

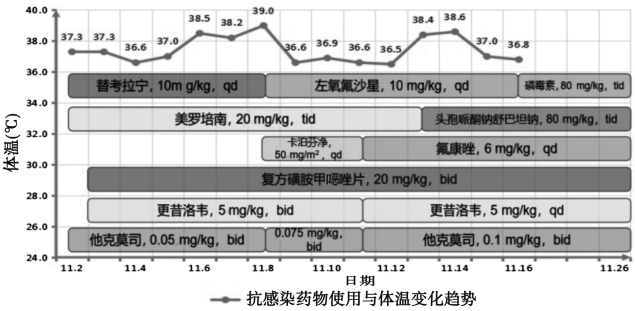


图 1 患儿体温变化与抗感染药物使用情况

表 2 出院带药治疗方案

开始时间	药物名称	每次剂量	给药频率	给药途径	用药目的
11 月 26 日	氟康唑片	25 mg	qd	口服	预防真菌感染
11 月 26 日	他克莫司胶囊	0.5 mg	bid	口服	抗排异反应
11 月 26 日	复方磺胺甲噁唑片	0.24 g	bid	口服	预防卡氏肺囊虫肺炎

2 用药监护与分析

患儿肝移植术后抗感染用药监护,尤其在重症监护室十分重要。药师从本例患儿术后的初始治疗、第 1 次发热、第 2 次发热以及体温平稳后的抗感染药物调整过程进行用药监护与分析如下。

2.1 术后初始治疗

患儿 11 月 2 日因“肝移植术后 1 d”来院治疗,考虑到患儿术后免疫功能低下,感染指标略高,结合本院流行病学情况(儿科重症加护病房有多例肝移植术后患儿出现细菌感染,包括革兰阴性菌和阳性菌),仅用 1 种抗菌药物难以控制感染,经验需要采取联合用药的方式进行广谱抗菌药物覆盖。发表在《北美儿科临床》杂志的“小儿实体器官移植术后感染并发症的预防与治疗”^[6]显示,肝移植的第 1 个月,婴儿常常受到各种感染,其中大多数(>95%)为在患儿的伤口、肺、引流管和血管通路设备中发现了与其他接受类似手术的患儿同样的细菌

和念珠菌感染。细菌感染在移植后早期最常见,但是,移植后随时都可能发生细菌感染,危险因素包括留置导管设备的存在,包括气管导管和中心静脉导管,菌种包括医院获得的革兰阴性菌、凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌。因此,在初始治疗时药师建议予美罗培南联合替考拉宁预防细菌感染。

CMV 感染是儿童肝移植术后常见的感染类型,临床表现无特异性,通常在肝移植后的 1~3 个月内发生,发生率高达 40%^[7]。接受抗 CMV+供肝而自身抗 CMV 为阴性的婴儿是术后 CMV 感染的高危人群,免疫抑制剂也会增加 CMV 感染风险。移植后预防性抗病毒治疗可显著降低 CMV 感染率,CMV 感染的首选治疗为静脉注射更昔洛韦,治疗应持续至血液 CMV DNA 转阴^[8]。该患儿母亲为抗 CMV+,且婴儿免疫功能低下,极易发生 CMV 感染,故药师建议初始治疗时选择更昔洛韦预防。

肺孢子菌肺炎(PCP)是由肺孢子菌引起的一种机会感染性真菌肺病,主要见于获得性免疫缺陷综合征、器官移植等患者。PCP 目前已成为这类患者的首要死亡原因。对 PCP 的治疗一般认为需要尽早尽快治疗,目前的一线防治药物是磺胺甲噁唑-甲氧苄啶复合剂^[9]。PCP 在移植后的 12 个月内发生风险最大,通常在第 1 个月发病。虽然 PCP 预防的最佳持续时间仍不清楚,但大多数研究中心建议至少 6 个月,一些专家建议无限期使用,特别是对于需要更长时间、更高水平免疫抑制的实体器官移植患者^[12]。因此,本例患儿在初始治疗阶段即开始服用复方磺胺甲噁唑片进行预防,并出院带药长期服用 ≥ 6 个月,定期随访。

2.2 第 1 次发热后抗感染药物调整

11 月 6 日,患儿出现体温升高且白细胞和 CRP 水平明显升高,腹腔引流液基因测序显示有白色念珠菌和屎肠球菌,考虑感染控制不佳,需进行抗菌药物调整并加用抗真菌药物。

患儿体温升高考虑替考拉宁联合美罗培南未能控制细菌感染。因婴儿正在服用的他克莫司及更昔洛韦皆有肾毒性,不应再与其他具肾毒性的药物如氨基糖苷类、万古霉素等联用,而替加环素在重度肝功能损害情况下应慎用,也暂不考虑选用^[10]。因此选择广谱抗生素左氧氟沙星联合美罗培南抗细菌感染,替换替考拉宁。

ICU 患者是侵袭性真菌病的高发人群,其中以念珠菌为主的酵母样真菌和以曲霉菌为主的丝状真菌是 ICU 侵袭性真菌病常见的病原菌。卡泊芬净抗真菌谱较氟康唑广,对念珠菌和曲霉菌均有效,而氟康唑对曲霉菌无效,因此 11 月 6 日首先选择了广谱的卡泊芬净进行抗真菌治疗。查阅文献得知,肝移植术后最常出现念珠菌感染,尤其是在腹部,并且经常考虑器官/腔体手术部位感染^[11]。该患儿腹腔引流液基因测序中也检测到白色念珠菌(序列数 53),氟康唑为白色念珠菌的一线药物^[12],患儿 GM 实验阴性,考虑没有曲霉菌感染的指征,并结合药物经济性,药师建议在 11 月 11 日更换卡泊芬

净为氟康唑,治疗白色念珠菌感染,医师采纳。儿童移植术后推荐预防真菌感染的周期为 4~6 个月^[5],因此,患儿需出院带药,并定期随访。调整方案治疗后患儿体温恢复正常,感染得到控制。

2.3 第 2 次发热后抗感染药物调整

患儿 11 月 13 日体温再次升高,最高 38.7℃。患儿 11 月 11 日已撤掉呼吸机,呼吸道感染可能性较小,腹腔引流管周边出现红肿,因此更多考虑为腹腔感染。在患儿腹腔引流口分泌物中培养出耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌,首选含舒巴坦的复合制剂^[13]以及氨基糖苷类、喹诺酮类,药师建议停用已耐药的美罗培南,换用药敏结果中介的头孢哌酮/舒巴坦,给予最大日剂量 240 mg/kg,其余抗感染方案不变。治疗后患儿体温再次恢复正常。

2.4 体温平稳后抗感染药物调整

11 月 16 日,患儿体温正常,左氧氟沙星疗程已足,药师建议停用,加用对鲍曼不动杆菌有较强抗菌作用的头孢哌酮/舒巴坦,同时加用磷霉素(广谱抗生素,被英国抗菌治疗协会定义为可能是对抗多重耐药的革兰阴性杆菌的最后药物,可作用于细菌生物被膜及细胞壁,与 β -内酰胺类药物具有协同抗菌作用,对治疗革兰阴性杆菌可以联合使用)^[14],医师采纳后调整为头孢哌酮钠/舒巴坦钠联合磷霉素抗细菌感染,同时氟康唑抗真菌感染,更昔洛韦预防病毒感染,复方磺胺甲噁唑片预防 PCP 治疗不变。11 月 26 日,患儿预后良好,生命体征平稳,肝肾功能正常,予以出院,氟康唑片、复方磺胺甲噁唑片、他克莫司胶囊出院带药治疗。

3 讨论

本例肝移植婴儿术后抗感染治疗的用药监护要点:(1)治疗中患儿使用了左氧氟沙星。喹诺酮类药物不宜常规用于治疗 <18 岁儿童的感染性疾病,仅在其他药物治疗无效(多重耐药)或者对其他药物严重过敏时才使用^[15]。因为喹诺酮类药物可导致肌腱断裂及中枢神经系统症状等严重不良反应,所以需密切关注患儿肌腱是否有肿胀、震颤、惊厥等。左氧氟沙星疗程一般为 10 d,婴儿更不可超疗程使用,需及时提醒医师。(2)监护患儿的肝功能。复方磺胺甲噁唑具有肝损害,患儿又是肝移植状态,因此需密切关注肝脏功能,指标包括白蛋白、胆碱酯酶、血糖、凝血酶原活性、氨基转移酶等。患儿在整个治疗中肝脏功能逐渐恢复正常,肝脏移植手术成功。(3)监测肾功能及他克莫司的血药浓度。他克莫司为免疫抑制药,预防移植的排斥反应,但用药个体差异大。同时,卡泊芬净与他克莫司联用会降低后者血药浓度,氟康唑与他克莫司联用会增加后者的血药浓度,且更昔洛韦与他克莫司联用时增加肾毒性,因此需监测他克莫司血药浓度及肾功能,以及时调整剂量^[16]。监护下患儿在治疗过程中未出现排斥反应及肾损害。(4)监护所有抗感染药物的剂量调整,提醒医生调整医嘱。如注射用替考拉宁血浆蛋白结合率较高(90%),为避免延长起效

时间,建议前 3 d 给药频率为每日 2 次,后调整为每日 1 次;更昔洛韦预防 CMV 感染每日 2 次为初始剂量,连用 10 d 后建议改为维持剂量每日 1 次。(5)监护患儿血常规情况。因更昔洛韦服用疗程长,其易导致贫血和血小板减少,并引起出血和感染,需进行用药监护,监护下患儿治疗过程未出现贫血等现象。

婴儿肝移植术后免疫功能低下且同时服用免疫抑制剂,常常诱发细菌、真菌、病毒的感染,治疗过程中需要多药联用。患儿出现体温反复变化情况后,需根据临床症状、检验结果、药敏情况以及药物之间的相互作用选择适宜的抗感染治疗方案,以保障肝移植后的安全。

参考文献:

- [1] 熊玲霞. 儿童药物性肝损害的诊治进展[J]. 儿科药理学杂志, 2018, 24(9): 52-55.
- [2] KOHLI R, CORTES M, HEATON N D, et al. Liver transplantation in children: state of the art and future perspectives [J]. Archives of disease in childhood, 2018, 103(2): 192-198.
- [3] CHARLTON M, LEVITSKY J, AQEL B, et al. International liver transplantation society consensus statement on immunosuppression in liver transplant recipients [J]. Transplantation, 2018, 102(5): 727-743.
- [4] PHAM Y H, MILOH T. Liver transplantation in children [J]. Clinics in liver disease, 2018, 22(4): 807-821.
- [5] SHEPHERD R W, TURMELLE Y, NADLER M, et al. Risk factors for rejection and infection in pediatric liver transplantation [J]. Am J Transplant, 2008, 8(2): 396-403.
- [6] ALLEN U, GREEN M. Prevention and treatment of infectious complications after solid organ transplantation in children [J]. Pediatric clinics of North America, 2010, 57(2): 459-479.
- [7] KELLY D A, BUCUVALAS J C, ALONSO E M, et al. Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation [J]. Liver transplantation, 2013, 19(8): 798-825.
- [8] 夏强. 中国儿童肝移植临床诊疗指南(2015 版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(7): 1235-1244.
- [9] 王凤梅, 赵爱阳, 金敬顺. 肺孢子虫肺炎临床研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(7): 1315-1317.
- [10] BRINK A J, BIZOS D, BOFFARD K D, et al. Guideline summary: appropriate use of tigecycline [J]. South African medical journal, 2010, 100(2): 388-394.
- [11] 刘瑾, 张春红, 陈凡, 等. 美国外科围术期预防用药临床指南——肝移植部分[J/OL]. 实用器官移植电子杂志, 2017, 5(1): 2-6.
- [12] NETT J E, ANDES D R. Antifungal agents: spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications [J]. Infectious disease clinics of North America, 2016, 30(1): 51-83.
- [13] 胡必杰, 付强, 王贵强, 等. 中国碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(CRO)感染预防与控制技术指引[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(13): 2075-2080.
- [14] HAWKEY P M, WARREN R E, LIVERMORE D M, et al. Treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party [J]. Journal of antimicrobial chemotherapy, 2018, 73(Suppl 3): iii2-iii78.
- [15] 伍俊妍, 孙树梅. 氟喹诺酮类抗菌药物在儿童应用中的专家共识[J]. 今日药学, 2018, 28(1): 1-10.
- [16] 中华医学会器官移植学分会肾移植学组. 他克莫司在临床肝移植中的应用指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(9): 1372-1374.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2020-03-15 修回日期:2020-04-03)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2022. 05. 006

• 论著 •

我国 14 所儿科临床试验机构质量管理现状调查研究

杨钰, 张冠东, 赵瑞玲 (山西省儿童医院, 太原 030013)

[摘要]目的:了解儿科临床试验机构质量管理情况,为进一步提升儿科临床试验质量提供优化建议。方法:对中国儿科人群药物临床试验协作网内 14 所儿科临床试验机构进行问卷调查,结果导入 Excel 2016 进行统计,分析各机构临床试验质量管理模式、人员设置、质控内容、质控标准制定等情况。结果:共发放调查问卷 14 份,回收有效问卷 14 份,有效回收率为 100%。被调查的 14 所临床试验机构均能够在质量管理方面履行相应的职责,但仍存在需要加强的方面。结论:在儿科临床试验质量管理中积极应用科学的质量管理方法、合理人员配置、完善机构办公室质控,同时,在儿科人群临床试验协作网范围内制定统一质控标准将利于进一步提升项目质量。

[关键词] 临床试验; 儿科人群; 质量管理

[中图分类号] R969. 3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2022)05-0021-04

基金项目: 国家“十三五”科技重大专项, 编号 2017ZX09304029-001-001。

作者简介: 杨钰 (1989. 06-), 女, 大学本科, 主管药师, 主要从事临床试验质量管理, E-mail: 646766027@qq. com。

通讯作者: 赵瑞玲 (1967. 05-), 女, 硕士, 主任药师, 主要从事药事管理工作和临床药理研究, E-mail: ruiling. zhao@163. com。