

或共识,具体表现为钙制剂没做到根据患儿年龄、GC 使用情况进行个体化调整剂量,维生素与核黄素重复用药,氨基酸用量不足等。营养元素补充和饮食调整对腹型 HSP 患儿疾病的治疗、预后及复发意义重大,望能引起临床对儿童腹型 HSP 营养支持的重视,同时为制订相关共识提供参考。

参考文献:

- [1] 张艳菊,严若华,史强,等. 99 例腹型过敏性紫癜患儿激素使用情况回顾性分析[J]. 儿科药理学杂志, 2020, 26(8): 35-39.
- [2] 中华医学会儿科学分会免疫学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童过敏性紫癜循证诊治建议[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(7): 502-507.
- [3] SAULSBURY F T. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura [J]. Lancet, 2007, 369(9566): 976-978.
- [4] 李明静,冯爱平,刘欣欣,等. 首发及复发腹型过敏性紫癜患者食物不耐受相关性分析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(10): 771-775.
- [5] 陈小红,许颢,黎昌强. 过敏性紫癜食物特异性 IgG 检测及禁食/轮替治疗疗效观察[J]. 重庆医学, 2013, 42(19): 2225-2230.
- [6] 王霞. 儿童过敏性紫癜的饮食控制及护理[J]. 黑龙江医药, 2011, 24(6): 1031-1032.
- [7] RONKAINEN J, KOSKIMIES O, ALA-HOUHALA M, et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Pediatr, 2006, 149(2): 241-247.
- [8] REINEHR T, BTIRK G, ANDLER W. Does steroid treatment of abdominal pain prevent renal involvement in Henoch-Schönlein purpura? [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2000, 31(3): 323-324.
- [9] 中华医学会儿科学分会儿童用药委员会,中华医学会儿科学分会免疫学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 糖皮质激素在儿童风湿病中应用专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(3): 166-173.
- [10] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 维生素 D 及其类似物临床应用共识[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 34(3): 187-200.
- [11] 孙尔维. 风湿免疫病 100 病[M]. 广东: 中山大学出版社, 2015: 210-213.
- [12] 张艳菊,王晓玲. 临床药师在儿童过敏性紫癜治疗中的药学服务[J]. 儿科药理学杂志, 2017, 23(5): 66-68.
- [13] 中华医学会肠外肠内营养学分会,北京医学会肠外肠内营养学分会. 维生素制剂临床应用专家共识[J]. 中华外科杂志, 2015, 53(7): 481-487.
- [14] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科协作组. 中国儿科肠内肠外营养支持临床应用指南[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(6): 436-440.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2021-10-05 修回日期:2021-11-09)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2023. 01. 004

• 论著 •

2 岁以下儿童肝移植应用伏立康唑的药学监护

王维娜,程晟,卫红涛,沈素 (首都医科大学附属北京友谊医院,北京 100050)

[摘要]目的:通过对 2 岁以下肝移植受者伏立康唑的应用现状进行回顾性分析,为临床药师深入开展药学监护提供有效的切入点和思路。**方法:**对 2017-2019 年某院 2 岁以下肝移植患儿应用伏立康唑的情况进行调查和分析。**结果:**126 例患儿使用伏立康唑预防或治疗侵袭性真菌病,初始剂量为 4~6 mg/kg,每日 2 次,不良反应发生率为 0.79%。96 例治疗性用药患儿的总有效率为 96.8%,30 例预防性用药患儿的预防成功率为 86.67%。**结论:**临床药师可以根据循证证据从初始用药剂量、血药浓度监测、用药剂量调整、重点指标的综合评估等方面加强药学监护,提供用药建议,并开展科研工作。

[关键词] 伏立康唑;儿童;肝移植;临床药师;药学监护

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)01-0011-04

Analysis of Pharmaceutical Care on the Use of Voriconazole in Pediatric Liver Transplantation Patients Younger Than 2 Years of Age

Wang Weina, Cheng Sheng, Wei Hongtao, Shen Su (Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

[Abstract] Objective: To provide effective points and ideas of pharmaceutical care for clinical pharmacists through retrospective analysis on the use of voriconazole in liver transplantation recipients under 2 years old. **Methods:** The application of voriconazole in liver transplantation recipients under 2 years old from 2017 to 2019 was investigated and analyzed. **Results:** In 126 patients, voriconazole was used to prevent or treat invasive fungal disease. The initial dose of voriconazole was 4-6 mg/kg, twice a day, with incidence of adverse

作者简介:王维娜(1987.10-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: wweina@126.com。

通讯作者:沈素(1961.11-),女,硕士,主任药师,主要从事医院药学工作,E-mail: shensu11022000@163.com。

reactions of 0.79%. The total therapeutic effective rate in 96 patients with therapeutic administration was 96.8%, and the success rate of prevention in 30 patients with prophylactic administration was 86.67%. **Conclusion:** Clinical pharmacists can provide evidence-based pharmaceutical suggestions and scientific propaganda by carrying out pharmaceutical care from initial dosage, blood concentration monitoring, dosage adjustment and comprehensive evaluation of key indicators, and scientific research.

[**Keywords**] voriconazole; children; liver transplantation; clinical pharmacist; pharmaceutical care

肝移植是治疗儿童终末期肝病的主要选择^[1]。近年来,我国大陆地区儿童肝移植发展迅速,治疗成功率和远期生存率均显著提高。由于儿童肝移植受者内环境紊乱,需长期使用免疫抑制剂,且在深静脉导管、气管插管呼吸机辅助通气、腹腔引流管等外源性感染因素影响下,使得术后真菌感染风险增加。侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)已成为导致肝移植受者死亡的重要原因^[2]。近年来,肝移植术后真菌感染类型的变化及真菌耐药性的出现,影响着肝移植术的治疗效果和预后^[3]。伏立康唑为三唑类抗真菌药,抗菌谱广且作用强,广泛用于肝移植患儿 IFD 的治疗和预防。但由于安全性和有效性数据不足,目前不推荐用于 2 岁以下儿童。2 岁以下儿童的用药方案和血药浓度监测也缺乏指南和高质量研究数据支持。本研究对某院 2 岁以下肝移植患儿应用伏立康唑的现状进行回顾性分析,为临床用药提供参考,为临床药师开展药学监护提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用医院信息管理系统(HIS)对某院 2017–2019 年使用伏立康唑片(威凡,每片 200 mg,美国辉瑞制药有限公司)的 2 岁以下肝移植术后住院患儿进行检索。通过电子病历系统,查阅患儿病历。

1.2 方法

详细记录患儿的基本情况、临床诊断、症状和体征、药物治疗及血药浓度监测、药物不良反应、实验室检查和影像学检查等信息,进行疗效及安全性评估。目标治疗疗效评估标准^[4]为:IFD 相关症状和体征、影像学异常全部消失,微生物学证据提示真菌清除,即为完全缓解;IFD 相关症状和体征、影像学异常有所改善,微生物学证据提示真菌清除,即为部分缓解;IFD 相关症状和体征、影像学异常和微生物学综合评估无改善甚至加重或死亡,即为无效;完全缓解率+部分缓解率=有效率。预防治疗和经验治疗有效是指用药后 1 周内无新发 IFD,且未因药物不良反应或不能耐受而停药。应用 Excel 2007 软件对汇总信息进行分析。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共纳入患儿 126 例,男 61 例,女 65 例;≤1 岁 114 例,1~2 岁 12 例;体质量(8.08±1.8)kg。

2.2 病原学检查

126 例患儿中,16 例未送病原学检查,送检率 87.3%。送检样本主要为血、痰、粪便、尿液、引流液、腹

水和胸水。共 36 例次微生物学检查阳性,其中 29 例 1,3-β-D 葡聚糖检测(G 试验)阳性,3 例痰培养示少量念珠菌,2 例引流液培养示白色念珠菌,1 例引流液培养示热带念珠菌,1 例痰培养示烟曲霉,1 例痰培养示少量真菌孢子,未见菌丝。

2.3 用药情况

2.3.1 用药指征及用法用量 根据指南^[5],29 例临床诊断 IFD,采取目标治疗,67 例拟诊 IFD,采取经验治疗,为治疗性应用伏立康唑。其余 30 例患者为预防性用药,均有预防性用药指征,前期均先使用米卡芬净或卡泊芬净,之后改为口服伏立康唑。伏立康唑初始剂量为每次 4~6 mg/kg,每日 2 次。所有患儿均分剂量用药,单次剂量为 25 mg(1/8 片)、33 mg(1/6 片)、40 mg(1/5 片)、50 mg(1/4 片)和 66.7 mg(1/3 片),使用率分别为 18.25%、15.87%、25.40%、35.71%和 4.76%。

2.3.2 药物相互作用 根据药物相互作用危险分级,本研究患者使用的药物中,与伏立康唑存在具有临床意义的相互作用包括甲泼尼龙、他克莫司和环孢素,均为 D 级,奥美拉唑和华法林为 C 级。

2.3.3 血药浓度监测 该院近年来血药浓度监测率逐年升高,院内暂时无法开展伏立康唑血药浓度监测,主要依靠外送样本进行监测,首次监测时间为用药后 5~10 d。根据 71 例次监测数据,首次血药谷浓度<0.5 mg/L 的占 25.35%,<1.0 mg/L 的占 44.44%,5.5 mg/L<血药浓度≤10 mg/L 占 5.63%。71 例患者中,轻中度肝功能不全(Child-Pugh 评分 A 或 B)20 例,其余肝功能均正常,两组血药浓度比较差异无统计学意义。对于血药谷浓度<1 mg/L 或疗效不佳者,剂量加量 25%~50%;>5.5 mg/L 且<10 mg/L,未发生 2 级或以上不良事件者,减量 20%,4~7 d 后复测血药浓度,使其维持在 1.0~5.5 mg/L。

2.3.4 有效性和安全性评估 本研究中,用药前轻中度肝功能不全患儿 45 例,其余患儿肝功能正常。用药前后血电解质、肝肾功能无明显变化。如果连续治疗超过 28 d,需监测视觉功能,包括视敏度、视野以及色觉。住院期间疗程超过 28 d 的有 26 例,均未进行视觉功能检测。目标治疗($n=29$)有效率为 96.5%,经验治疗($n=67$)有效率为 97.0%,预防治疗($n=30$)有效率为 86.7%。不良反应发生率 0.79%,仅 1 例 1 岁女童服用伏立康唑 3 d 后出现恶心、呕吐、拒食、发热等不良反应,血药浓度 2.8 mg/L,对症治疗后,上述症状消失。

3 讨论

儿童、青少年和成人使用伏立康唑的有效性和安全性无显著差异^[6]。但由于伏立康唑用于<2 岁患儿的安全性和有效性数据尚未建立,目前中国、美国和欧洲食

品药品监督管理局均未批准其用于<2 岁患儿。儿童肝移植受者需长期使用免疫抑制剂,免疫功能低下,若发生 IFD,病情进展迅速,甚至威胁生命。研究显示,在出现危及生命的系统性真菌感染和耐药真菌感染时,伏立康唑可较好地改善 2 岁以下患儿的临床结局,因此伏立康唑用于 2 岁以下患儿在临床中并不少见^[7]。目前尚缺乏临床指南或高级别临床研究给出 2 岁以下患儿的用药方案,相关研究报道十分有限且差异较大。有研究^[8]指出,给予 9 个月~15 岁患儿伏立康唑负荷剂量每次 6 mg/kg,每日 2 次,维持剂量每次 4 mg/kg,每日 2 次,可保证有效性和安全性。也有研究^[9]推荐初始静脉负荷剂量每次 9 mg/kg,每日 2 次,维持剂量每次 8 mg/kg,每日 2 次,之后根据血药浓度调整剂量,该方案目前已被美国儿科学会采纳^[10]。由于基因多态性,我国儿童所需剂量一般低于欧美儿童。低龄儿童较年长儿具有更高的药物清除能力和更大的分布容积,因此需要更高剂量^[11]。本研究的 126 例<2 岁肝移植患儿口服伏立康唑(4~6 mg/kg,每日 2 次)预防或治疗 IFD,取得了较为满意的效果,且不良反应发生率低。提示伏立康唑在 2 岁以下患儿中具有较好的疗效和安全性,但确切的疗效和安全性以及最佳初始给药方案仍有待进一步研究。

伏立康唑片价格高且无儿童专属药品,本研究中所有患儿均由家属通过刀片和切药器自行分剂量使用。国外也有将伏立康唑片剂液体化进行分剂量的报道^[12]。分剂量会导致剂量不准确、药物浪费、剩余药品难保存、稳定性降低和微生物污染等问题,且国内目前缺乏对于药品分剂量的质量管理规章制度、指南及相关研究,因此分剂量使用伏立康唑存在较大的安全隐患。建议相关部门建立固体制剂分剂量质量评价指南或标准,生产部门增加最小剂量规格药品,医疗机构引入适用于儿童的口服混悬剂,以保障用药安全。

伏立康唑具有非线性动力学特点,个体差异大。儿童患者肝脏发育不成熟,肝药酶活性低,药物的代谢能力差,口服伏立康唑生物利用度变异较大,用药经验缺乏,因此个体间差异更为显著^[11],故应监测儿童患者伏立康唑血药浓度。伏立康唑的血药浓度监测虽不能提高治疗有效率及降低不良反应发生率,但它与疗效和肝功能异常、视觉障碍等不良反应的发生率具有显著相关性^[13]。国外指南推荐伏立康唑目标谷浓度为 1.0~5.5 mg/L^[14],中国指南为 0.5~5.5 mg/L^[15]。加拿大指南推荐预防用药浓度为 0.5~5.0 mg/L,治疗用药为 1.5~5.0 mg/L。2 岁以下患儿和 2~12 岁患儿相比具有相似的伏立康唑血药谷浓度和目标浓度达标率,但由于缺少相关研究,暂无指南给出推荐意见^[15]。有研究^[16]显示,首日给予负荷剂量,可使伏立康唑在第 2 天治疗结束后达到稳态血药浓度,首次血药浓度监测时间应为第 5 次(第 3 天)给药前;若不予负荷剂量,则需要 4~7 d 才能达到稳态浓度,首次监测时间为用药后第 4~7 天。对于肝功能受损患儿伏立康唑的清除率降低、半衰期延长、药时曲线下面积增加^[17],2 岁以上轻中度肝功能不全患者应将维持剂量减半,暂无 2 岁以下患儿的研究。本研究中患者

未使用负荷剂量,肝功能不全患者未调量,用药后 5~10 d 首次监测血药浓度,约 50%患儿达到 1.0~5.5 mg/L,轻中度肝功能不全与肝功能正常患儿的首次血药浓度无显著差异。提示 2 岁以下患儿血药浓度差异较大,达标率低,与既往报道类似^[6]。2 岁以下肝功能不全患儿用药剂量与血药浓度目标范围还有待进一步研究。

药物相互作用是影响伏立康唑血药浓度的主要因素之一。伏立康唑既是 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4 的底物,也是它们的抑制剂,可与多种药物发生相互作用。肝移植受者需长期使用甲泼尼龙、他克莫司或环孢素等免疫抑制剂,术后常短期使用奥美拉唑和华法林。需要注意的是,他克莫司和环孢素为 CYP3A4 底物,伏立康唑会增加其血药浓度,联用时应常规将他克莫司减量至原剂量的 1/3,环孢素剂量减半,并加强他克莫司或环孢素的血药浓度和肾功能监测。伏立康唑可能增加华法林(CYP2C9 底物)的血药浓度,进而导致凝血酶原时间延长,联用时应监测凝血酶原时间。奥美拉唑是 CYP2C19 抑制剂,同时也是 CYP2C19 和 CYP3A4 的底物,与伏立康唑联用时,两者的血药浓度均会升高,应监测伏立康唑的血药浓度以及两药的不良反应。伏立康唑会增加甲泼尼龙(CYP3A4 底物)血药浓度,联用时应监测激素相关不良反应。本研究中未发生药物相互作用相关的不良反应。

此外,儿童患者中 CYP2C19 基因多态性对伏立康唑血药浓度的影响最大,CYP2C19 超快代谢者的谷浓度降低,而慢代谢者则升高。对于儿童肝移植受者,用药前测定 CYP2C19 基因分型可早期鉴别超快代谢、快代谢和慢代谢型,为制定适宜的初始治疗方案以及其他合并用药提供依据和选择,避免伏立康唑治疗不足或不良事件^[18]。但基因检测成本较高,其必要性还有待进一步研究^[19]。我院患者均未进行 CYP2C19 基因型检测,可逐步有针对性地开展,以指导初始治疗方案的制定,提高血药浓度达标率。

综上所述,2 岁以下肝移植患儿应用伏立康唑预防或治疗 IFD,疗效较好且安全性高。但本研究为单中心研究,样本量较小,存在局限性。因此 2 岁以下患儿应用伏立康唑的用药方案、有效性、安全性和血药浓度目标范围等仍有待进一步研究。临床药师应重视伏立康唑的个体化用药,开展全程药学监护。从初始用药剂量、肝功能不全患者用药剂量和剂量调整等方面为临床提供用药建议并开展相关研究;加强分剂量用药指导,减少安全隐患;规范血药浓度监测流程,提高血药浓度监测率和首次达标率;联用与伏立康唑存在相互作用的药物时,加强相关药物血药浓度和不良反应监测;尝试推进 CYP2C19 基因型检测的开展,以指导初始治疗方案的制定。临床药师应在工作中不断优化工作模式,以提高药学服务能力,促进伏立康唑在 2 岁以下患儿中的合理使用。

参考文献:

- [1] 孟稼祥, 万平, 薛峰, 等. 儿童肝移植术后病原菌感染的危险

- 因素分析[J]. 肝胆外科杂志, 2017, 25(6): 412-415.
- [2] 蒋进发, 魏思东, 张宇, 等. 肝脏移植术后侵袭性真菌感染的临床特点分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(8): 1998-2000.
- [3] GROSSI P A, GASPEFINA D D, BARCHIESI F, et al. Italian guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients [J]. Transplant Proc, 2011, 43(6): 2463-2471.
- [4] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第六次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(10): 754-763.
- [5] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植受者侵袭性真菌病临床诊疗技术规范(2019 版)[J]. 器官移植, 2019, 10(3): 227-236.
- [6] 郭一萌, 安琳, 陈昱, 等. 伏立康唑在不同年龄段使用中安全性和有效性以及药代动力学差异的系统评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(3): 261-263.
- [7] 彭静, 汪洋, 陈渝军, 等. 伏立康唑在 2 岁以下儿童中应用的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2017, 36(5): 248-253.
- [8] WALSH T J, LUTSAR I, DRISCOLL T, et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children [J]. Pediatr Infect Dis J, 2002, 21(3): 240-248.
- [9] ZEMBLE T N, THOMPSON N E, HAVENS P L, et al. An optimized voriconazole dosing strategy to achieve therapeutic serum concentrations in children younger than 2 years old [J]. Pharmacotherapy, 2016, 36(10): 1102-1108.
- [10] KIMBERLIN D W, BRADY M T, JACKSON M A, et al. Recommended doses of parenteral and oral antifungal drugs [M]. 30th ed. American: American Academy of Pediatrics, 2015: 909-913.
- [11] 孙浩, 杜晓明, 庞露, 等. 伏立康唑在不同人群个体化给药方案研究现状[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(1): 99-103.
- [12] ERWIN K. KASTRU P. Drug Facts and Comparisons 2015 [M]. America: Clinical Drug Information, LLC, 2015: 2442, 3015.
- [13] 王晓晨, 王思箭, 刘林夕, 等. 伏立康唑个体化给药研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2020, 45(1): 16-25.
- [14] 林志强, 张清泉, 陈婷婷. 伏立康唑的治疗药物监测: 国内外相关指南概览[J]. 药物不良反应杂志, 2020, 22(7): 409-415.
- [15] CHEN K, ZHANG X, KE X, et al. Individualized medication of voriconazole: a practice guideline of the division of therapeutic drug monitoring, Chinese Pharmacological Society [J]. Ther Drug Monit, 2018, 40(6): 663-674.
- [16] FRIBERG L E, RAVVA P, KARLSSON M O, et al. Integrated population pharmacokinetic analysis of voriconazole in children, adolescents, and adults [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(6): 3032-3042.
- [17] JOHNSON H J, HAN K, CAPITANO B, et al. Voriconazole pharmacokinetics in liver transplant recipients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(2): 852-859.
- [18] MORIYAMA B, OWUSU OBENG A, BARBARINO J, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP2C19 and voriconazole therapy [J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(1): 45-51.
- [19] 易文燕, 刘滔滔, 严汝庆, 等. 基于基因多态性的儿童患者伏立康唑药代动力学研究进展[J]. 中南药学, 2018, 16(6): 799-802.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2021-02-08 修回日期:2021-05-22)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.01.005

• 论著 •

临床药师对 1 例艰难梭菌感染患儿诊治思路的分析

王乐莹, 王义俊 (南京医科大学第二附属医院, 南京 210000)

[摘要]目的:探讨艰难梭菌感染的危险因素和治疗方法,分析其诊治思路。方法:对 1 例艰难梭菌感染患儿的病例概况和治疗效果进行分析。结果:通过对患儿病情的评估及既往入院治疗结果,临床药师与临床医师讨论给予艰难梭菌感染复发的患儿进行粪菌移植,并建议加用益生菌,临床医师予以采用。经过治疗,患儿症状好转。结论:评估患儿病情,不能忽视任何一种可能。临床药师通过参与临床实践,锻炼临床思维,配合临床医师工作,保障患儿用药安全。

[关键词]艰难梭菌;腹泻;儿童;粪菌移植

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)01-0014-04

Analysis and Thoughts of Clinical Pharmacists on Diagnosis and Treatments of a Child with *Clostridium Difficile* Infection

Wang Leying, Wang Yijun (Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000)

[Abstract]Objective: To probe into the risk factors and countermeasures of *Clostridium difficile* infection and the diagnosis and treatments. Methods: To analyze the case profile and treatment effect of 1 case with CDI. Results: Through evaluating the children's condition and the treatment outcome of previous hospitalization, the clinical pharmacist discussed with the clinician to carry out fecal

作者简介:王乐莹(1995.01-),女,大学本科,药师,主要从事临床药学工作,E-mail: 763484026@qq.com。

通讯作者:王义俊(1966.01-),男,硕士生导师,主任药师,主要从事药事管理、临床药学工作,E-mail: efywyj@163.com。