

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.16.033

# 临床药师参与肾移植术后妊娠患者的药物治疗实践探讨\*

李 聪, 周玉涛, 刘慧敏, 李春雷, 瞿丛新<sup>△</sup>

(湖北医药学院附属国药东风总医院, 湖北 十堰 442008)

**摘要:**目的 提高肾移植术后妊娠患者的用药安全性。方法 临床药师参与1例肾移植术后妊娠伴贫血患者的临床治疗,并查阅国内外相关文献,开展药物治疗实践。结果 临床药师提出调整优化用药方案,关注血药浓度、疗效及不良反应的建议,提供用药教育,并优化患者的免疫抑制治疗方案。医师采纳药师的建议,该患者的贫血好转。结论 临床药师可在肾移植术后妊娠患者的药物治疗中提供合理化建议,对可能出现的不良反应进行监护,并与医师、护士实现三位一体共同协作,为肾移植患者提供全程管理,进一步提升药学服务质量。

**关键词:**肾移植;妊娠;药学服务;临床药师

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)16-0125-04

## Clinical Pharmacists' Participation in the Drug Treatment of Pregnant Patients After Renal Transplantation

LI Cong, ZHOU Yutao, LIU Huimin, LI Chunlei, QU Congxin

(Sinopharm Dongfeng General Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei, China 442008)

**Abstract: Objective** To improve the medication safety of pregnant patients after renal transplantation. **Methods** The clinical pharmacist participated in the clinical treatment of a patient with anemia in pregnancy after renal transplantation, and carried out pharmaceutical care by consulting the relevant literature at home and abroad. **Results** The clinical pharmacist put forward suggestions on adjusting and optimizing the medication plan, paying attention to the plasma concentration, efficacy and adverse reactions, providing medication education for the patient, and optimizing the patient's immunosuppressive treatment regimen. The physician adopted the pharmacist's suggestions and the patient's anemia improved. **Conclusion** The clinical pharmacist can provide reasonable suggestions in the drug treatment of pregnant patients after renal transplantation, monitor the possible adverse reactions, and coordinate with physicians and nurses to provide whole-process management for transplant patients and further improve the quality of pharmaceutical care.

**Key words:** renal transplantation; pregnancy; pharmaceutical care; clinical pharmacist

慢性肾衰竭患者肾移植成功后,生殖系统功能可随移植肾功能的改善逐渐恢复正常。随着他克莫司、环孢素等新型免疫抑制剂临床应用的增加,受者妊娠成功的报道也在增加。但肾移植术后妊娠属高危妊娠,移植肾损害、妊娠期高血压、蛋白尿及子痫、妊娠期糖尿病、感染、分娩低体质量儿的风险均增加<sup>[1-4]</sup>,为保护孕妇及其移植肾健康存活,需重点关注妊娠前后免疫抑制剂的选择、药物转换时机、使用剂量及疗程等问题。我院临床药师参与1例肾移植术后妊娠期患者免疫抑制剂药学监护,重点以免疫抑制剂的选择、血药浓度监测、药物相互作用为切入点,参与制订个体化用药方案,同时查阅国内外文献,探讨该类患者用药注意事项等,旨在提高用药安全性与有效性,延长移植肾健康存活时间,减少对母亲、胎儿的不良影响。现报道如下。

### 1 病例资料

患者,女,30岁,体质指数 $17.9\text{ kg/m}^2$ 。于5年前行“亲属活体肾移植术”,术后规律服用他克莫司胶囊、吗替麦考酚酯胶囊、泼尼松片维持免疫治疗,恢复良好,出院,肾功能检查示血肌酐(SCr)正常。5个月前因发现

妊娠,停用吗替麦考酚酯。1个月前自觉乏力,肾功能检查SCr $139\text{ }\mu\text{mol/L}$ ,血红蛋白(Hb) $80\text{ g/L}$ ,1周前复查SCr $252\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。专科检查无特殊不适,无食物、药物过敏史。以“肾移植术后,妊娠并贫血”收治入院。

### 2 药学监护过程及分析

#### 2.1 入院第1天

给予患者口服免疫抑制剂甲泼尼龙片 $16\text{ mg}$ ,1次/日,他克莫司胶囊 $2\text{ mg}$ ,2次/日,硫唑嘌呤片 $50\text{ mg}$ ,1次/日;多糖铁复合物胶囊 $150\text{ mg}$ ,2次/日。血常规示,白细胞(WBC) $11.12\times 10^9\text{ L}^{-1}$ ,中性粒细胞 $0.786$ ,Hb $64\text{ g/L}$ ;肝肾功+离子5项示,间接胆红素(IBiL) $4.3\text{ }\mu\text{mol/L}$ ,胱抑素C(CysC) $2.04\text{ mg/L}$ ,SCr $254\text{ }\mu\text{mol/L}$ ;尿常规示,亚硝酸盐(NIT)2+,蛋白质(PRO)+-,红细胞(RBC) $289\text{ }\mu\text{L}^{-1}$ ,WBC $195.5\text{ }\mu\text{L}^{-1}$ ,细菌(BACT) $2\text{ }787.2$ ;凝血全套示,纤维蛋白原(Fib) $4.08\text{ g/L}$ ,D-二聚体 $1.25\text{ mg/L}$ 。他克莫司血药浓度为 $3.9\text{ ng/mL}$ 。

用药分析:患者妊娠5个月,继续规律使用妊娠期最常用免疫抑制剂方案(甲泼尼龙片、他克莫司胶囊、硫唑嘌呤片),吗替麦考酚酯胶囊因有致先天畸形风险,已

\*基金项目:湖北省十堰市科技局软科学研究项目[十科发[2018]23号];湖北省十堰市科技局引导性科研项目[19Y99]。

第一作者:李聪,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为器官移植专业临床药物治疗管理,(电子信箱)licongdf@163.com。

<sup>△</sup>通信作者:瞿丛新,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为器官移植围术期诊治及术后个体化管理,(电话)0719-8272407。

停用。其中,皮质类固醇激素在美国食品和药物管理局(FDA)妊娠用药分类中为B级(无明显证据对胎儿有危险)药物。短效皮质类固醇激素能透过胎盘,约10%经母体传至胎儿,可能导致新生儿肾上腺功能不全、胸腺发育不良、唇裂和精神发育迟滞的发生,但流行病学研究结果显示,妊娠期泼尼松剂量小于15 mg/d,不会引起胎儿的并发症,若超过20 mg/d,母体发生高血压和感染的危险性激增<sup>[5-7]</sup>。予甲泼尼龙片16 mg/d,相当于泼尼松片20 mg/d,剂量偏高,因此临床药师建议减至12 mg/d,医师采纳。他克莫司在FDA妊娠用药分类中为C级(危险性不能排除)药物。《他克莫司在肾脏移植中的临床应用指南》推荐肾移植术后妊娠时可使用,由于妊娠期血容量增加、体质量增大、肝脏细胞色素P450代谢增加等变化均会影响他克莫司的血药浓度,需适当增加该药剂量<sup>[8]</sup>。复查他克莫司血药浓度合理,暂不调整剂量。硫唑嘌呤为D级(肯定有危险性)药物,其主要以无活性代谢产物通过胎盘,但在未成熟的胎儿肝脏内不能像在成人体内一样转化为有活性的代谢物6-巯基嘌呤,该药在高剂量[6 mg/(kg·d)]时对动物有致畸性,但低于2 mg/(kg·d)的剂量未观察到致畸性,与其他同属D级药物的免疫抑制剂相比,临床使用硫唑嘌呤的时间最长,经验最多,故仍将其列为基础用药<sup>[1,6-7]</sup>。该患者硫唑嘌呤剂量合理,暂不予调整。

此外,患者出现重度贫血,予红细胞悬液2U纠正贫血,同时孕妇对铁的生理需求量比月经期高,予多糖铁复合物胶囊,药师建议评估贫血原因,如叶酸、维生素B<sub>12</sub>、铁蛋白等水平,合理补充铁剂。血尿常规复查结果提示可能有尿路感染,但主诉无尿频、尿急、排尿困难等症状,不予药物处理,药师建议做尿菌培养,同时告知每日适量多饮水,通过冲洗尿道,利于细菌和毒素的排出。

## 2.2 入院第2天

患者精神可,血压130/70 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),尿量约1 500 mL。甲泼尼龙片剂量减至每次12 mg、每日1次,他克莫司、硫唑嘌呤继续用。

用药分析:为避免母体发生高血压和感染风险,医师采纳临床药师建议。调整甲泼尼龙片剂量。此外,妊娠期间肾小球灌注增加及滤过率升高,可产生生理性SCr下降,同时妊娠是一种异体抗原的免疫耐受过程,通常为无症状的亚临床免疫反应,仅表现为SCr水平轻度升高,而复查SCr持续升高,不能简单认为由妊娠引起,不排除排斥反应发生,药师嘱按时服用免疫抑制剂,必要时须进行肾脏穿刺活检,家属拒绝。

## 2.3 入院第4天

患者生命体征平稳,无特殊不适,要求出院。血常规示,WBC  $12.11 \times 10^9 L^{-1}$ ,Hb 80 g/L;肝肾功+离子5项示,IBIL 4.3  $\mu mol/L$ ,CysC 2.10 mg/L,SCr 258  $\mu mol/L$ ;尿常规示,PRO + -,WBC 283  $\mu L^{-1}$ 。

患者教育:用药未调整。药师告知患者肾移植术后妊娠母体常见并发症是移植肾功能的损害,且随妊娠进展其体质量明显增加,导致免疫抑制药物剂量相对不足,有可能会升高排斥反应发生率。因此,妊娠期间需密切观察移植肾功能,按时定量服用免疫抑制药物,每月监测免疫抑制剂的血药浓度1~2次,以保证有效的治疗窗浓度。一旦出现发热、少尿、肾区压痛等表现,要警惕排斥反应发生。妊娠泌尿系统感染常见,加之目前复查尿常规白细胞高,但无临床症状,建议适量多饮水,并每月进行尿培养。每周门诊复查血药浓度,血、尿常规,肝肾功等。若SCr仍持续升高,为保护移植肾,仍建议行肾穿刺活检。饮食需营养均衡,不可擅自服药、减药、加药,避免不良事件发生<sup>[7-9]</sup>。

## 3 讨论

### 3.1 相关病例文献比较分析

根据欧洲透析移植学会《肾移植术后患者妊娠指南》,移植术后妊娠者需符合的条件:肾移植术后至少2年且一般情况好;移植肾功能稳定,SCr < 133  $\mu mol/L$ ;未出现排斥反应;无高血压或轻度高血压,使用单一降压药物血压控制满意;无蛋白尿或少量蛋白尿(<0.5 g/d);移植肾超声诊断正常;近6个月未出现急性排斥反应。但妊娠期仍存在诸多问题,包括孕妇、胎儿所承担的风险概率均高于正常孕妇,胎儿畸形、胎儿宫内发育受限、流产率均高于正常孕妇<sup>[10-12]</sup>。因此,肾移植患者(包括男性患者),应在计划妊娠前制订合理的免疫抑制方案,用药安全性必须考虑到母体、胎儿和移植肾3个方面,需权衡利弊,谨慎选择。查阅国内相关文献<sup>[13-15]</sup>,汇总并比较肾移植术后妊娠患者的基本特征、免疫抑制药物治疗方案、血药浓度、妊娠结局等。详见表1和表2<sup>[16]</sup>。

### 3.2 妊娠时间及年龄

由表1可见,肾移植术后妊娠患者平均年龄26.6岁,平均术后时间6.6年,但由于文献有限,患者仍需结合自身的肾功能、血压、有无蛋白尿、免疫抑制剂的使用等选择适宜妊娠时机。CLAYTON等<sup>[17]</sup>的研究结果显示,儿童或青少年(<18岁)接受移植妊娠的平均年龄为25岁,术后平均时间为10年,明显短于成人( $\geq 18$ 岁)的31岁和术后6年( $P < 0.01$ );二者的出生率、胎龄、新生儿出生体质量无显著差异( $P > 0.1$ )。可见,儿童或青少年时期肾功能发生不全及长时间服用免疫抑制剂不影响成人后的妊娠结局。

### 3.3 免疫抑制剂的合理使用

霉酚酸类属D级妊娠用药,孕期使用可升高自然流产、新生儿先天性缺陷等风险,如面部畸形、耳部异常、眼部异常等,建议受孕6周前停用,改为硫唑嘌呤50 mg/d。钙调磷酸酶抑制剂(CNI)他克莫司、环孢素为C级妊娠用药,目前认为二者不会增加胎儿先天畸形的风险<sup>[1,10,18]</sup>。



表1 肾移植术后妊娠患者免疫抑制治疗情况及妊娠结局比较

Tab. 1 Comparison of immunosuppressive treatment and pregnancy outcome in pregnant patients after renal transplantation

| 病例      | 年龄(岁) | 术后时间(年)              | 药物治疗方案                                               | 血药浓度 (ng/mL) | 妊娠终止时间(周) | 结局             | 新生儿随访                           |
|---------|-------|----------------------|------------------------------------------------------|--------------|-----------|----------------|---------------------------------|
| 病例1     | 25    | 10                   | 他克莫司、甲泼尼龙、硫唑嘌呤                                       | 未报道          | 8         | 胚胎停育           |                                 |
| 病例2     | 30    | 12                   | 他克莫司、甲泼尼龙、硫唑嘌呤                                       | 未报道          | 8         | 胚胎停育           |                                 |
| 病例3     | 37    | 10                   | 他克莫司、甲泼尼龙、硫唑嘌呤                                       | 他克莫司:2~5     | 38+1      | 剖宫产            | 健康                              |
| 病例4     | 29    | 5                    | 他克莫司、甲泼尼龙、硫唑嘌呤                                       | 他克莫司:3.4~7.3 | 35+5      | 顺产             | 健康                              |
| 病例5     | 33    | 2~9, 中位数 6.6         | 环孢素、强的松、硫唑嘌呤                                         | 未报道          | 33+4      | 顺产             | 健康                              |
| 病例6     | 23    |                      | 环孢素、强的松、硫唑嘌呤                                         |              | 39+3      | 顺产             | 健康                              |
| 病例7     | 32    |                      | 环孢素、甲泼尼龙、硫唑嘌呤                                        |              | 32        | 剖宫产            | 低出生体重儿(1 330 g)                 |
| 病例8     | 24    |                      | 环孢素、甲泼尼龙、硫唑嘌呤                                        |              | 37+6      | 剖宫产            | 健康                              |
| 病例9     | 27    |                      | 他克莫司、甲泼尼龙、硫唑嘌呤                                       |              | 39+1      | 顺产             | 健康                              |
| 病例10    | 30    |                      | 他克莫司、甲泼尼龙、硫唑嘌呤                                       |              | 39        | 顺产             | 健康                              |
| 病例11~20 | 20~31 | 1.8~13.0, 平均 6.5±3.0 | 4例为他克莫司、硫唑嘌呤、泼尼松;<br>1例为环孢素、硫唑嘌呤;5例为环孢素、<br>硫唑嘌呤、泼尼松 | 见表2          | 37.4±2.0  | 2例顺产;<br>8例剖宫产 | 健康, 2例早产; 新生儿体<br>质量中位数 3 005 g |

表2 病例11~20患者血药浓度监测情况( $\bar{X} \pm s$ , ng/mL)

Tab. 2 Monitoring of plasma concentration in case 11-20  
( $\bar{X} \pm s$ , ng/mL)

| 时间   | 环孢素谷浓度  | 他克莫司血药浓度  |
|------|---------|-----------|
| 妊娠前  | 42 ± 13 | 2.7 ± 0.7 |
| 妊娠早期 | 34 ± 14 | 2.2 ± 0.5 |
| 妊娠中期 | 31 ± 14 | 1.7 ± 0.6 |
| 妊娠晚期 | 39 ± 24 | 2.6 ± 0.7 |
| 妊娠后期 | 46 ± 25 | 2.9 ± 0.7 |

GONG 等<sup>[19]</sup>研究发现,采用以他克莫司为基础的免疫抑制维持方案时妊娠期高血压发生率相对较低( $P < 0.01$ ),而采用以环孢素为基础的治疗方案时剖宫产率相对较低( $P < 0.01$ )、活产率较高( $P = 0.04$ );不同治疗方案组妊娠先兆子痫、糖尿病、早产及婴儿出生体质量无显著差异;鉴于研究资料及样本量有限,肾移植妊娠期间以CNI为基础的免疫治疗方案导致的结局差异需进一步观察。倪晓洁等<sup>[20]</sup>的研究结果显示,14例肾移植受者CNI血药浓度妊娠后逐渐下降,妊娠中期最低,谷浓度变异系数(CV)在妊娠早期最高[(45±30)%],与妊娠前、妊娠中期和晚期相比,有显著差异( $P < 0.05$ )。妊娠晚期CNI血药浓度高CV受者移植肾功能不全及早产发生率显著高于低CV受者( $P < 0.05$ )。此外,妊娠过程中,SCr先下降后上升,妊娠中期降至最低[(62±11)μmol/L],与妊娠前比较有显著差异( $P < 0.05$ )。若肾移植术后妊娠早期CNI血药浓度CV明显升高,妊娠晚期CNI血药浓度CV>50%的肾移植受者可能更易发生早产和移植肾功能不全。此外,SVETITSKY 等<sup>[21]</sup>的研究结果显示,妊娠组移植肾功能不全的发生率略高于未妊娠组( $P > 0.05$ ),而该发生率与移植前肌酐情况( $P = 0.04$ )、随访时间( $P = 0.026$ )有关,表明在临床特征相似情况下,妊娠不是显著加剧移植患者肾功能下降

甚至丧失的危险因素。提示临床药师在参与药学监护实践中应密切关注移植患者妊娠期血药浓度变化情况,精确调整剂量,使其血药浓度始终保持在治疗窗内,减少并发症的发生,帮助成功分娩。即使目前尚未发现严重的残疾或畸形,但基于环境因素或常见的神经发育风险如早熟、生长迟缓等症状,免疫抑制剂对儿童认知度的影响需要多学科如移植医师、心理学家、儿童神经心理学等团队长期、多中心队列随访研究<sup>[22]</sup>探讨。

总之,器官移植术后受者需长期用药,免疫抑制剂用药依从性影响肾移植结果,特殊人群如妊娠期更是特殊患者和特殊药物的双重组合,临床药师应具备良好的移植免疫学、药理学、药物效应学、药代动力学、药物基因组学等基础知识,及时了解相关领域最新研究进展,在药物的选择、剂量调整等方面提供合理化建议,对可能出现的不良反应进行药学监护,并对患者进行用药教育,同时与医师、护士一同协作,对器官移植患者实现医-药-护三位一体的全周期管理,体现临床药师的工作价值和意义。

## 参考文献

- [1] 张小东. 肾移植临床用药[M]. 北京:人民卫生出版社, 2018:283-284.
- [2] 许飞龙,刘丽文. 女性肾移植受者妊娠相关问题的研究进展[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019,6(13):29.
- [3] SHAH S, VERMA P. Overview of Pregnancy in Renal Transplant Patients[J]. International Journal of Nephrology, 2016,2016:1-7.
- [4] SHAH S, VENKATESAN RL, GUPTA A, et al. Pregnancy outcomes in women with kidney transplant: Meta analysis and systematic review[J]. BMC Nephrology, 2019,20(1):24.
- [5] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范(2019)版[J]. 器官移植, 2019,10(3):213-226.
- [6] 陈实. 移植学(上)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011:294.
- [7] 陈孝. 临床药物治疗学器官移植[M]. 北京:人民卫生出版社, 2017:109-124.