

中图分类号: R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)07-0120-04
doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2024.07.026



40例肾移植受者感染新型冠状病毒的治疗药物分析*

叶翀^{1,2}, 苏涌^{1,2}, 刘昌伟^{1,2}, 冯丽娟^{1,2}, 孙旭群^{1,2}, 夏泉^{1,2,Δ}

(1. 安徽医科大学第一附属医院, 安徽 合肥 230022; 2. 国家中医药管理局中药化学三级实验室, 安徽 合肥 230022)

摘要:目的 为肾移植受者感染新型冠状病毒制订治疗方案提供参考。方法 回顾性分析安徽省某三甲医院肾移植病区2022年12月6日至2023年1月5日入院且已符合出院标准的40例患者的用药情况, 统计药品金额、用药剂量, 计算用药频度(DDDs)和药物利用指数(DUI), 分析其用药特点。结果 40例患者的药费共244.29万元, 约占总住院费用的63.71%, 其中抗菌药物费用共142.09万元, 约占总药费的58.16%。DDDs排前10位的药品为糖皮质激素、质子泵抑制剂和抗菌药物, 100.00%的患者联用2种及以上抗菌药物, 最多共使用6种。服用奈玛特韦利托那韦(Paxlovid)或阿兹夫定的患者39例(97.50%), 其中两药联用16例(40.00%)。22例(55.00%)患者发生药品不良反应, 以腹泻(42.50%)、头晕(37.50%)、转氨酶升高(32.50%)为主。结论 肾移植受者感染新型冠状病毒住院期间用药复杂, 联用药物较多, 应加强病原学送检及培养, 根据病原学检测结果进行抗感染治疗。注意药物的相互作用和药品不良反应, 实现个体化用药治疗。

关键词: 新型冠状病毒; 肾移植; 受者; 用药频度

Therapeutic Drugs for 40 Renal Transplant Recipients with COVID - 19

YE Chong^{1,2}, SU Yong^{1,2}, LIU Changwei^{1,2}, FENG Lijuan^{1,2}, SUN Xuqun^{1,2}, XIA Quan^{1,2}

(1. The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China 230022; 2. The Grade 3 Pharmaceutical Chemistry Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Hefei, Anhui, China 230022)

Abstract: Objective To provide a reference for the treatment of renal transplant recipients with COVID - 19. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the medication data of 40 patients who had met the discharge criteria in the kidney transplantation ward of a grade III hospital in Anhui Province from December 6, 2022 to January 5, 2023. The drug consumption sum and dosage were recorded, and the defined daily dose system (DDDs) and drug utilization index (DUI) were calculated to analyze their medication characteristics. **Results** The total cost of medication for 40 patients was CNY 2.442 9 million, accounting for approximately 63.71% of the total hospitalization expenses. Among them, the cost of antibiotics was CNY 1.420 9 million, accounting for approximately 58.16% of the total drug cost. The top 10 drugs in terms of DDDs were glucocorticoids, proton pump inhibitors, and antibiotics, and 100.00% of patients used two or more antibiotics in combination, with a maximum of six antibiotics used in combination. A total of 39 patients (97.50%) took Paxlovid or Azovudine, of which 16 patients (40.00%) took the two drugs in combination. A total of 22 patients (55.00%) had adverse drug reactions, mainly characterized by diarrhea (42.50%), dizziness (37.50%), and elevated transaminases (32.50%). **Conclusion** Renal transplant recipients infected with SARS - CoV - 2 during hospitalization is complex and the combination of anti - infective drugs is more frequent. It is necessary to strengthen the pathogenic examination and culture, and carry out anti - infection treatment according to the pathogenic detection results. Pay attention to the occurrence of drug - drug interactions and adverse drug reactions, and take individualized medication treatment.

Key words: SARS - CoV - 2; renal transplantation; recipient; defined daily dose system

新型冠状病毒传播性强, 变异速度快, 人群易感, 严重威胁人类的生命和健康^[1]。2022年12月5日, 国务院联防联控机制综合组发布《关于进一步优化落实新冠肺炎疫情防控措施的通知》。由于长期服用免疫抑制剂, 肾移植受者术后免疫力处于抑制状态, 感染新型冠状病毒后易发生严重的肺部感染和其他器官的损伤^[2]。目前, 关于肾移植受者感染新型冠状病毒后的临床表现和药物治疗鲜有研究。本研究中对某三甲医院2022年12月6日至2023年1月5日入院且已好转出院的40例

该类患者的用药情况进行分析, 为肾移植受者感染新型冠状病毒制订治疗方案提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入标准: 肾移植受者术后超过3个月再次入院治疗; 符合《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》的临床表现, 且新型冠状病毒核酸检测呈阳性; 影像学示肺部感染, 诊断为病毒性肺炎。

出院标准: 病情好转, 生命体征平稳, 体温正常超

*基金项目: 国家自然科学基金[82204703]; 安徽医科大学校科研项目[2021xkj278]。

第一作者: 叶翀, 男, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)2575757@qq.com。

Δ通信作者: 夏泉, 男, 博士研究生, 主任药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)xiaquan2010@163.com。

过24 h,肺部影像学示急性渗出性病变改善,无需进一步处理的并发症。

病例选择:选取安徽省某三甲医院肾移植病区2022年12月6日至2023年1月5日入院且已符合出院标准的患者40例。

1.2 数据收集

采用回顾性分析法,利用医院信息系统收集患者的基本信息、病程记录、实验室检查报告、影像学检查报告、用药信息等数据。

1.3 统计学处理

采用Excel 2017软件录入数据,采用描述性分析法分析。计数资料以率(%)表示,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计算用药频度(DDDs)和药物利用指数(DUI),并按DDDs排序。其中,DDDs = 总用药剂量 / 限定日剂量(DDD),DDD值采用世界卫生组织(WHO)推荐的成人平均日剂量;DUI = DDDs / 实际用药天数。

2 结果

2.1 患者基本情况

40例患者中,男30例(75.00%),女10例(25.00%);肾移植术后最短3个月,最长8年,平均(36.4 ± 22.6)个月;年龄24~58岁,平均(40.1 ± 8.4)岁;住院天数6~36 d,平均(18.9 ± 8.2)d;合并基础疾病14例(35.00%),其中合并疾病排前3位的为乙型肝炎、肾性高血压、2型糖尿病,其他疾病有贫血、癫痫、心包积液等。

2.2 实验室检查

入院时,40例患者降钙素原(PCT)均在正常范围内;C反应蛋白(CRP)大于正常值的22例(55.00%);白细胞(WBC)平均值为(4.20 ± 2.06) × 10⁹ / L;中性粒细胞百分比(Neut%)平均值为(65.14 ± 13.79)%;丙氨酸氨基转移酶(ALT)平均值为(24.37 ± 21.43)U / L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)平均值为(26.74 ± 11.03)U / L;血肌酐(CREA)平均值为(166.03 ± 103.17) μmol / L,血尿素(UREA)平均值为(10.49 ± 6.79)mmol / L。出院时,ALT平均值为(38.59 ± 31.73)U / L,AST平均值为(33.46 ± 16.15)U / L,较入院时分别升高了58.35%和25.13%;CREA平均值为(133.57 ± 66.15) μmol / L,UREA平均值为(9.41 ± 4.90)mmol / L,较入院时分别下降了19.55%和10.30%。

2.3 用药金额

40例患者的住院总费用为383.45万元,人均约9.59万元;药费共支出244.29万元,约占总住院费用的63.71%。其中,抗菌药物费用共142.09万元,约占总药费的58.16%。药费支出排前5位的药品见表1。他克莫司胶囊为自购药品,未列入统计范围。

2.4 用药情况

40例患者均长期口服吗替麦考酚酯+他克莫司+

表1 药费支出排前5位的药品金额

Tab.1 The top five drugs in terms of drug cost

排序	药品名称	总金额(万元)	占药费支出百分比(%)
1	注射用醋酸卡泊芬净	100.81	41.27
2	注射用亚胺培南西司他丁	21.59	8.84
3	注射用美罗培南	4.70	1.92
4	注射用盐酸万古霉素	4.61	1.89
5	注射用更昔洛韦	3.19	1.31

表2 40例患者抗菌药物使用情况

Tab.2 Use of antibiotics in 40 patients

抗菌药物	例数	构成比(%)
卡泊芬净+莫西沙星+美罗培南亚胺培南西司他丁+复方磺胺甲噁唑+万古霉素	13	32.50
卡泊芬净+莫西沙星+头孢哌酮舒巴坦钠+美罗培南亚胺培南西司他丁+复方磺胺甲噁唑+万古霉素	6	15.00
卡泊芬净+莫西沙星+美罗培南亚胺培南西司他丁+复方磺胺甲噁唑	5	12.50
卡泊芬净+莫西沙星+头孢哌酮舒巴坦钠	5	12.50
卡泊芬净+莫西沙星+头孢哌酮舒巴坦钠+美罗培南亚胺培南西司他丁+复方磺胺甲噁唑	4	10.00
莫西沙星+头孢哌酮舒巴坦钠	2	5.00
卡泊芬净+莫西沙星+美罗培南亚胺培南西司他丁	2	5.00
卡泊芬净+莫西沙星+头孢哌酮舒巴坦钠+复方磺胺甲噁唑+万古霉素	2	5.00
头孢哌酮舒巴坦钠+伏立康唑	1	2.50

表3 DDDs排前10位的药品及对应DUI

Tab.3 The top ten drugs in terms of DDDs and their corresponding DUI

排序	药品名称	规格(支/片)	总量(支/片)	DDD(g)	DDDs	DUI
1	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	40 mg	432	0.02	864.00	2.00
2	复方磺胺甲噁唑片	0.4 g+0.08 g	3776	2.00	755.20	2.02
3	注射用亚胺培南西司他丁	1 g	1364	2.00	682.00	1.50
4	注射用醋酸卡泊芬净	50 mg	668	0.05	668.00	1.00
5	盐酸莫西沙星氯化钠注射液	0.4 g	549	0.40	549.00	1.00
6	注射用奥美拉唑钠	40 mg	267	0.02	534.00	2.00
7	注射用更昔洛韦	50 mg	4381	0.50	438.10	0.73
8	注射用头孢哌酮舒巴坦钠	1 g	606	4.00	151.50	1.00
9	注射用盐酸万古霉素	0.5 g	368	2.00	92.00	0.50
10	注射用美罗培南	0.5 g	301	3.00	50.17	0.50

泼尼松,用于移植术后抗排斥反应。住院期间,使用抗病毒药更昔洛韦注射液37例(92.50%);使用抗真菌药卡泊芬净注射液37例(92.50%);使用抗菌药物40例(100.00%),且全部联用2种及以上抗菌药物(见表2);使用糖皮质激素23例(57.50%);使用奈玛特韦利托那韦(Paxlovid)或阿兹夫定39例(97.50%),其中两药联用16例(40.00%)。DDDs排前10位的药品及对应DUI值见表3。免疫抑制剂、Paxlovid和阿兹夫定未列入统计范围。

2.5 药品不良反应(ADR)

40例患者中,22例(55.00%)患者发生ADR,主要表现为腹泻、头晕、ALT或AST水平升高、呕吐、皮疹,分别发生17例次、15例次、13例次、5例次、1例次,分别占42.50%,37.50%,32.50%,12.50%,2.50%。

3 讨论

3.1 总体情况分析

新型冠状病毒轻度感染时,一般人体内的免疫细胞能阻止病毒的侵袭。肾移植受者多伴长期慢性肾功能损害及免疫功能缺陷,使正常的抗感染能力减弱。长期应用免疫抑制剂的患者很难抵御外界病原菌的侵袭,免疫细胞无法控制病毒,同时会产生大量的细胞因子,造成损伤,随后形成细胞因子风暴,造成多器官功能损伤^[3]。感染患者体内的PCT及CRP水平会升高,但移植受者由于机体免疫抑制,不会明显升高。由于免疫抑制剂的作用,白细胞及中性粒细胞也不会升高,有的重症感染患者反而会降低。早期诊断时应根据症状及流行病学史综合判断,以免耽误治疗时机^[4]。出院时,患者CREA和UREA平均值较入院时分别下降了19.55%和10.33%,在停用部分或全部免疫抑制剂的情况下未发生急性排斥反应。

3.2 药物使用分析

本研究中的患者住院期间以药物治疗为主,药占比过高,与该类患者用药品种较多、数量大,且多数药物价格昂贵有关。抗菌药物费用约占总药费的58.16%。其中,抗真菌药物主要为注射用醋酸卡泊芬净,约占总药费支出的41.27%;抗菌药物主要为碳青霉烯类,约占总药费的10.76%。

DDDs反映医师对药品的选择倾向性。本研究结果显示,排前10位的药品为糖皮质激素、质子泵抑制剂和各类抗菌药物。肾移植受者一旦感染新型冠状病毒,会由病毒性肺炎继发细菌、真菌及其他病毒感染,故联用多种抗菌药物预防或治疗各种混合感染。DUI是评价药物合理应用的重要指标,越接近1,表示用药越合理^[5]。由表3可知,注射用醋酸卡泊芬净、盐酸莫西沙星氯化钠注射液、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠的DUI值为1.00,说明均按常规剂量给药;注射用甲泼尼龙琥珀酸钠、复方磺胺甲噁唑片、注射用亚胺培南西司他丁、注射用奥美拉唑钠的DUI值均大于1,说明有超剂量用药的可能。

本研究结果显示,注射用甲泼尼龙琥珀酸钠的DDDs值最高。《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》在抗病毒的免疫治疗中指出,对于氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活状态的重型和危重型患者,酌情短期内使用糖皮质激素,建议使用甲泼尼龙40 mg/d^[6]。肾移植受者住院期间会停

用部分或全部免疫抑制剂,使用甲泼尼龙琥珀酸钠替代治疗防止排斥反应。需要注意的是,长时间或过量使用糖皮质激素可能导致对抗病毒免疫的抑制,延长病毒清除时间,不利于患者症状的改善^[7]。

本研究中的40例患者均使用抗菌药物且全部联用2种及以上抗菌药物,最多者共使用6种。肾移植受者感染新型冠状病毒后,可能出现一系列的继发感染,如侵袭性真菌感染、肺孢子菌感染、巨细胞病毒感染等^[8]。联用多种抗感染药物,可尽早覆盖可能的病原体。如卡泊芬净+莫西沙星+美罗培南亚胺培南西司他丁合用治疗真菌与革兰阳性球菌中的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林表皮葡萄球菌,以及革兰阴性杆菌中的超广谱 β -内酰胺酶菌等引起的混合感染。应尽可能送检病原学检验,根据病原学结果及时调整抗菌药物,防止广覆盖的抗菌药物引起的二重感染及ADR。

3.3 药物相互作用

Paxlovid和阿兹夫定为新型冠状病毒感染的治疗药物。本研究中的40例患者中,有39例患者使用,其中两药联用16例。奈玛特韦为3CL蛋白酶(3CLpro)抑制剂,可抑制病毒复制,主要经肝药酶CYP3A代谢;利托那韦为CYP3A的强抑制剂,抑制奈玛特韦的体内代谢,提高奈玛特韦的血药浓度,从而增加其抗病毒能力^[9]。Paxlovid不得与强效CYP3A诱导剂联用,否则血药浓度会显著降低,可能导致病毒学应答丧失和潜在耐药性^[10]。本研究中的40例患者均长期服用他克莫司,用于移植术后抗排斥反应,而Paxlovid与他克莫司合用时,会引起他克莫司的血药浓度升高,使用前需先停用他克莫司,再根据血药浓度的监测结果及时调整剂量^[11]。阿兹夫定是一种广谱核糖核酸(RNA)病毒抑制剂,P糖蛋白(P-gp)底物及弱效P-gp诱导剂,能有效阻断或终止新型冠状病毒复制,相互作用较Paxlovid弱^[12]。选用抗菌药物时,要注意药物相互作用,如Paxlovid禁止与伏立康唑联用;阿兹夫定与P-gp抑制剂如伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑等唑类抗真菌药联用时,可能升高阿兹夫定的血药浓度^[13]。阿兹夫定慎用于肝肾功能中重度损伤患者,Paxlovid禁用于严重肾功能损伤患者(估算肾小球滤过率低于30 mL/min),该类患者用药前应评估药物对肝肾功能的影响。此外,本研究中患者的ADR发生率较高,以腹泻、头晕、ALT和AST水平升高为主,可能也与使用Paxlovid或阿兹夫定比例过高有关。

3.4 建议

该院肾移植受者感染新型冠状病毒住院期间用药品种较多、数量较大,且多数药物价格昂贵。临床治疗应尽可能加强病原学送检及培养,根据病原学检测结